

Antioxidantienstatus bei Patienten mit Magenkarzinom vor und nach operativer Intervention

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr.
med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Katja Zulkowski
geboren am 26.04.1974 in Leipzig

Gutachter

1. Prof. Dr. Adam, Jena

2. Prof. Dr. Winnefeld, Jena

3. Prof. Dr. Wieland, Freiburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.05.2004

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
GSH-Px	Glutathionperoxidase
NF	Nekrosefaktor
SOD	Superoxiddismutase
TBARS	thiobarbituric acid reactive substances

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	6
1.1	Das antioxidative System im Überblick	6
1.2	Antioxidantien bei Tumorerkrankungen	7
1.3	Operative Therapie des Magenkarzinoms	16
2	Zielsetzungen dieser Studie	18
3	Material und Methoden	20
3.1	Untersuchungsmaterial	20
3.2	Methoden	25
3.3	Statistische Auswertung	26
3.4	Textbearbeitung	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Präoperativer Antioxidantienstatus und postoperativer Verlauf	28
4.2	Korrelationen	50
4.3	Einflußfaktoren auf die präoperativen Konzentrationen	50
5	Diskussion	60
5.1	Diskussion der Fehlermöglichkeiten	60
5.2	Diskussion der Ergebnisse	60
6	Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	74
6.1	Präoperativer Antioxidantienstatus	74
6.2	Postoperativer Verlauf	74
6.3	Antioxidantien bei postoperativen Komplikationen	75
6.4	Einflußfaktoren auf den Antioxidantienstatus	76
6.5	Antioxidantien bei fortgeschrittenem Magenkarzinom	76
6.6	Weitere Ergebnisse	77
A	Danksagung	89
B	Lebenslauf	90

C Ehrenwörtliche Erklärung

92

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund Die Bedeutung der Antioxidantien in der supportiven Tumorthherapie ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Experimentelle Untersuchungen und Präventionsstudien ergaben Hinweise für eine antiproliferative Wirksamkeit. Ergebnisse aus kontrollierten Therapiestudien bei Tumorpatienten liegen derzeit noch nicht vor, auch das Bestehen eines Mangelzustandes und damit eines Substitutionsbedarfes konnte nicht einheitlich festgestellt werden. In neueren Untersuchungen wird außerdem die Wirksamkeit der Radikale selbst bei der Tumorzellzerstörung geprüft. Vor der Einführung einer routinemäßigen Bestimmung der Antioxidantien in der Onkologie sind demzufolge weitere Untersuchungen zur Ermittlung des Antioxidantienstatus und zum besseren Verständnis dieses komplexen Systems notwendig.

Ziele der Arbeit Eine Patientengruppe, die gegenüber einem Antioxidantienmangel besonders prädisponiert erscheint, sind Tumorpatienten, die einer operativen Intervention unterzogen werden. Die Zielsetzungen dieser Arbeit sind die Bestimmung einiger Parameter des antioxidativen Systems bei Patienten mit einem neu diagnostizierten Magenkarzinom und die Untersuchung der Auswirkungen der operativen Therapie auf den Antioxidantienstatus. Eine weitere Zielsetzung ist der Vergleich des Antioxidantienstatus zwischen Patienten mit postoperativen Komplikationen und Patienten mit normalem postoperativem Verlauf.

Material und Methoden Bei 59 Patienten mit einem Magenkarzinom erfolgte die präoperative Bestimmung von Selen im Serum, Vollblut und Urin mittels Hydrid-Atomabsorptionsspektrometrie, die Analyse von Eisen, Magnesium, Zink und Kupfer jeweils im Vollblut, Serum und Urin sowie von Calcium im Serum und Urin durch die Flammen-Atomabsorptionsspektroskopie. Außerdem wurden im Blut Glutathion mittels Ellman Reagenz, Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase mittels optischem Test und die Vitamine E und C mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie bzw. photometrischer Bestimmung erfaßt. Als Meßparameter der oxidativen Belastung diente die Bestimmung der TBARS im Blut und im Urin durch die Fluorometrie. Die genannten Parameter wurden am 2., 5. und 11. postoperativen Tag nach Resektion des Magenkarzinoms erneut bestimmt. Als Vergleichsgruppe der Parameter im Blut dienten 100 gesunde Blutspender sowie laboreigene Normwerte. Die Ergebnisse der Urinalysen wurden mit den bei 8 Labormitarbeitern bestimmten Werten verglichen.

Ergebnisse und Diskussion Bereits präoperativ waren Selen im Serum und Voll-

blut, Superoxiddismutase im Vollblut sowie Vitamin C, Zink, Eisen und Magnesium im Serum vermindert. Die Aktivität der Glutathionperoxidase und intraerythrozytäres Zink waren erhöht. Eine gesteigerte Radikalbildung konnte bei im Normbereich liegenden TBARS nicht gezeigt werden. Postoperativ fielen alle Parameter mit Ausnahme von Magnesium im Vollblut, Superoxiddismutase und Kupfer bezogen auf Protein im Blut ab. Am 11. postoperativen Tag waren einige Antioxidantien weiter vermindert. Die Ausscheidung von Magnesium, Zink und Kupfer im Urin nahm zu. Die Konzentration der TBARS war postoperativ entgegen den Erwartungen vermindert, als mögliche Ursachen werden ein verstärkter Abbau der Radikale oder eine verminderte Bildung der TBARS in der Leber angesehen. Bei Patienten mit postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden nach Operation signifikante Abweichungen von Selen, Magnesium und Glutathionperoxidase im Serum, Zink im Serum und Vollblut sowie Kupfer und Eisen im Vollblut festgestellt. Patienten mit inoperablen Tumoren wiesen im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung eine signifikant verminderte Konzentration von Selen, Vitamin C und E im Serum sowie Glutathion auf. Bei Vorliegen von Einflußfaktoren wie Gewicht oder Begleiterkrankungen wurden signifikante Abweichungen einiger Antioxidantien festgestellt.

Schlußfolgerungen Die Ergebnisse zeigen, dass der Antioxidantienstatus bei Patienten mit Magenkarzinom bereits vor Therapieeinleitung von Gesunden abweicht, dass Unterschiede in Abhängigkeit vom Tumorstadium und anderen Einflußfaktoren bestehen, dass ein operativer Eingriff die bestehenden Veränderungen weiter verstärkt und dass bei Auftreten von postoperativen Komplikationen signifikante Veränderungen des Antioxidantienstatus nachweisbar sind. Weitere Untersuchungen sind demzufolge notwendig, um zu klären, ob durch eine Ernährungsumstellung und/oder Substitution eine Normalisierung der Konzentrationen der Antioxidantien erreicht werden kann und welche Auswirkungen dies auf Begleiterscheinungen und den Verlauf der Tumorerkrankung hat. Die Ursache und Bedeutung der festgestellten Unterschiede bei Auftreten von postoperativen Komplikationen ist in weiteren Studien zu hinterfragen.

1 Einführung

1.1 Das antioxidative System im Überblick

1.1.1 Radikale

Freie Radikale sind Atome oder Verbindungen mit mindestens einem ungepaarten Elektron. Sie sind instabil, hochreaktiv und können zu strukturellen und funktionellen Veränderungen anderer Atome und deren Verbindungen führen [131, 145].

Radikale entstehen durch homolytische Spaltung kovalenter Bindungen, infolge des Abzuges eines Elektrons von einem neutralen Atom oder durch Aufnahme eines einzelnen Elektrons durch ein neutrales Atom. Die letztgenannte Reaktion ist das am häufigsten in biologischen Systemen zur Radikalbildung führende Ereignis [131].

Endogen werden Radikale in aktivierten Granulozyten und Makrophagen, bei Reaktionen mit Sauerstoff innerhalb der Atmungskette, während des Arachidonsäuremetabolismus und des Metabolismus von Fremdstoffen sowie bei der Autoxidation von Thiolen und Oxyhämoglobin zu Methämoglobin gebildet [116, 131]. Radikale sind essentiell für die Abtötung von Mikroorganismen sowie in Form des Stickoxidradikals zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur.

Die bedeutendsten freien Radikale sind das Superoxidanion (O_2^-), das Hydroxylradikal ($HO\cdot$), das Peroxylradikal ($ROO\cdot$) und das gasförmige Stickoxidradikal ($NO\cdot$). Zu den wichtigsten Vorstufen freier Radikale gehören Singulett-Sauerstoff, Stickstoffmonoxid, Stickstoffdioxid und Wasserstoffperoxid [116].

Folgen einer gesteigerten Radikalbildung sind die Lipidperoxidation von ungesättigten Fettsäuren und Phospholipiden mit Schädigung von Membranen, die Oxidation von Aminosäuren mit resultierender Proteinzerstörung sowie Interaktionen mit der DNA. Chromosomale Aberrationen können über eine Schädigung wachstums- und differenzierungsregulierender Gene tumorinduzierend wirken [18]. Radikale sind außerdem an der Pathogenese der Arteriosklerose, an neurodegenerativen Veränderungen sowie an einer Reihe von akuten und chronischen Organerkrankungen beteiligt [131].

1.1.2 Antioxidantien

Zum Schutz vor oxidativen Schäden existiert in jedem Kompartiment der Zelle sowie extrazellulär ein System antioxidativer Enzyme, Metabolite und Spurenelemente.

Die bedeutendsten Antioxidantien und ihre Funktionen sind

- die Superoxiddismutase in den Mitochondrien und im Zytosol: Umwandlung des Superoxidradikals in Wasserstoffperoxid,
- die Glutathionperoxidase und die Katalase im Zytosol: Katalysierung der Reaktion von Wasserstoffperoxid zu Wasser sowie der Reduktion von Lipidhydroperoxiden,
- Vitamin E in hydrophoben Medien: Unterbrechung der Lipidperoxidation,
- Vitamin C: Reduktion des Superoxid- und Hydroxylradikals sowie des Tocopheroxylradikals.

Weitere direkt oder indirekt als Bestandteil obengenannter Enzyme antioxidativ wirkende Verbindungen sind Selen, Vitamin A, Mangan, Zink, Kupfer, Bilirubin, Harnsäure, Thiole, Karotinoide sowie zahlreiche Enzyme wie Lactoferrin und Hämoglobin. [131].

1.2 Antioxidantien bei Tumorerkrankungen

Bei Tumorpatienten werden in der klinischen Praxis bezüglich der Antioxidantientherapie im wesentlichen zwei Therapiestrategien verfolgt: Die eine ist eine Verabreichung von einigen Antioxidantien wie Selen und Vitamin E ohne Kontrolle der Serumparameter, die andere ist ein vollständiges Ausklammern der Antioxidantien aus Therapie und Diagnostik. Beides wird dem aktuellen Wissensstand nicht gerecht. Einerseits liegen eine Reihe von experimentellen und klinischen Untersuchungen vor, die antiproliferative und immunmodulatorische Wirkungen der Antioxidantien zeigen [20, 94, 121, 142, 155]. Andererseits existiert bislang keine plazebokontrollierte Studie, die eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums oder eine Steigerung der Lebensqualität ohne Auftreten relevanter Nebenwirkungen durch die Antioxidantiengabe zeigen konnte. Es ist auch noch nicht geklärt, ob eine Einflußnahme auf das komplexe System der Antioxidantien durch die Substitution einzelner Parameter möglich und sinnvoll ist. Denn erste Studien beschäftigen sich mit der Frage, welche Bedeutung die Radikale selbst bei der Tumorzellzerstörung haben [91]. Einige Antioxidantien wie Vitamin C

sind selbst indirekt oxidativ wirksam. Hinzu kommt, daß auch Studien existieren, die keine oder nur bei bestimmten Patientengruppen verminderte Parameter des Antioxidantienstatus ermittelten [7, 10, 81, 85].

Vor einer Untersuchung zur Antioxidantientherapie stellen sich also zunächst die Fragen nach der Substitutionsbedürftigkeit bei Tumorpatienten und nach der Stabilität des antioxidativen Systemes gegenüber den Organismus belastenden Ereignissen wie einer operativen Intervention.

1.2.1 TBARS

Mit der Bestimmung der TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) werden Lipidperoxidfolgeprodukte wie Malondialdehyd und andere niedermolekulare Aldehyde als indirektes Maß der Radikalbildung erfaßt. Malondialdehyd entsteht in der Leber neben Ketonen, Hydroxysäuren, Ethan und Pentan infolge Lipidperoxidation [42].

Im Tierexperiment zeigte sich bei Zufuhr einer verstärkt peroxidbildenden Nahrung eine erhöhte Tumorzinzidenz und eine verminderte Matrizenaktivität der DNA [42]. In einer anderen Untersuchung war die Rate der Lipidperoxidation der Leber mit der Inzidenz von Ösophagustumoren direkt korrelierbar [36].

Im Serum und Tumorgewebe von Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen war Malondialdehyd signifikant erhöht [19, 103, 136].

Bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen wurde vor und nach Operation ein signifikanter Anstieg der Lipidperoxide und eine Abnahme während des Eingriffes festgestellt [70].

1.2.2 Selen

Trotz zahlreicher Untersuchungen, die eine verminderte Konzentration von Selen bei Tumorpatienten zeigten, ist die Bedeutung dieser Ergebnisse noch nicht vollständig geklärt [9, 76, 81, 111, 138, 152]. Im Tierexperiment wurden protektive Effekte des Selens gegenüber kanzerogenen Chemikalien und tumorinduzierenden Viren festgestellt [94, 97, 100, 120, 121]. Es konnte auch eine Wachstumshemmung verschiedener humaner Tumorzelllinien demonstriert werden [55, 113]. Diese auf eine tumorprotektive Wirkung des Selens hinweisenden Daten stehen im Einklang mit einigen Interventionsstudien, die eine signifikante Reduktion der Inzidenz bestimmter Karzinome unter Selensubstitution in Selenmangelgebieten ergaben

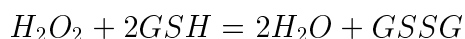
[20, 142, 151].

Als mögliche Wirkungsmechanismen werden über Selenoproteine vermittelte Funktionen wie die Aktivierung und Inaktivierung von Gensequenzen, Einflußnahme auf Zellteilungsvorgänge und DNA-Reparaturprozesse sowie antioxidative Eigenschaften diskutiert [119, 121].

Es liegen bislang nur wenige Untersuchungsergebnisse bezüglich der Auswirkungen eines Selenmangels auf den Krankheitsverlauf bei Tumorpatienten vor. Bei einer Untersuchung wurde eine signifikant niedrigere mediane Überlebenszeit bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen bei einer mittleren Selenkonzentration kleiner als $70 \mu\text{g/l}$ festgestellt [111]. Nur wenige Daten existieren auch zu den Auswirkungen operativer Interventionen auf den Selenstatus [35, 150]. In einem Fallbericht über zwei Patienten nach totaler Duodenopankreatektomie, einem Patienten nach totaler Gastrektomie mit Pankreatektomie sowie einem Patienten nach Ösophagusresektion mit Jejunuminterponat wird das Auftreten eines Malabsorptionssyndroms innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre berichtet. Zusätzlich traten zunehmende Muskelschmerzen, Schwäche, Gangunsicherheit und Kurzatmigkeit auf. Bei Bestimmung verschiedener Antioxidantien zeigte sich eine stark erniedrigte Selenkonzentration. Unter intravenöser Selensubstitution mit nachgewiesenem Anstieg der Selenkonzentration waren die Symptome rückläufig [149].

1.2.3 Glutathionperoxidase und Glutathion

Die Hauptfunktion der Glutathionperoxidase (GSH-Px) ist der Abbau von Lipidperoxiden und Wasserstoffperoxid im Zytosol und den Mitochondrien. Die Lipidhydroperoxide ($ROOH$) werden zu Hydroxyderivaten (ROH) reduziert und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu Wasser [42]. Dabei wird Glutathion (GSH) oxidiert.



Die Regeneration des oxidierten Glutathions ($GSSG$) wird durch die Glutathion-Reduktase und NADPH als Coenzym katalysiert.

Im Tierexperiment konnte die Inzidenz von Magentumoren als auch anderer Neoplasien durch die zusätzliche Gabe von Glutathion gesenkt werden [5, 124]. Andererseits entwickelten weibliche transgenetische Mäuse (C57BL/6x CBA/J), die eine einfach erhöhte Expression

der Glutathionperoxidase und drei- bis vierfach erhöhte Expression der Superoxiddismutase aufwiesen, nach Gabe von kanzerogenen Verbindungen signifikant mehr Hauttumoren [83].

Bei Patienten mit einem Magen- oder Kolonkarzinom wurde eine verminderte intraerythrozytäre Aktivität der GSH-Px gemessen [3, 111]. In einer Untersuchung zeigte sich auch eine gesteigerte Lipidperoxidation. Diese Ergebnisse scheinen aber nicht auf alle Tumorentitäten übertragbar zu sein, da bei Bestimmung der GSH-Px im Erythrozyten und im Plasma bei Patienten mit Mammakarzinom keine Unterschiede im Vergleich zu Gesunden festgestellt wurden [47].

Im Magenkarzinomgewebe selbst als auch im 2 bzw. 5 cm entfernten gesunden Gewebe war die Aktivität der GSH-Px im Vergleich zu normalen Gewebeproben signifikant vermindert. Die Tumorzellen zeigten elektronenmikroskopisch abnormale Mitochondrien mit entsprechend gestörter Funktion [31]. In Tumorgeweben anderer Primärlokalisationen wurde eine erhöhte Aktivität der GSH-Px sowie auch des Glutathions und eine gesteigerte Lipidperoxidation gemessen [47, 103].

Zum Verlauf der GSH-Px-Aktivität nach Gastrektomie liegen bisher keine Ergebnisse vor.

1.2.4 Superoxiddismutase

Die Superoxiddismutase (SOD) katalysiert die Reaktion von zwei Superoxidanionen zu Sauerstoff und Wasserstoffperoxid [80]. Die entstehenden Peroxide werden durch die Katalase und Glutathionperoxidase weiter abgebaut. Das Enzym befindet sich als Kupfer- und Zinkhaltige Verbindung im Zytosol eukaryotischer Zellen, eine manganhaltige Form liegt in den Mitochondrien vor und eine kupferhaltige extrazelluläre Form ist außerdem im Plasma nachweisbar [80].

In vitro wurde die Tumorsupressorfunktion der Mn-SOD an der menschlichen Brustkrebszelllinie MCF-7 nachgewiesen [155]. Im Tierexperiment konnte eine Hemmung des Tumorzellwachstums durch SOD gezeigt werden [22]. In einer Untersuchung war die Inzidenz von Hauttumoren bei transgenetischen Mäusen mit gesteigerter Expression der Superoxiddismutase allerdings erhöht [83].

Bei Patienten mit einem Karzinom des Magens als auch anderer Primärlokalisationen wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen sowohl eine verminderte, als auch eine

erhöhte Aktivität der SOD im Serum gemessen [17, 69, 74, 112, 144].

Auch die verschiedenen Messungen der Expression der mRNA im Magenkarzinomgewebe selbst ergaben teils erhöhte, teils verminderte Konzentrationen [31, 64, 65, 81, 135]. Bei einigen Untersuchungen zeigte sich eine signifikant höhere Aktivität der SOD im malignen Gewebe bei nodalem Befall und bei venöser Invasion sowie im Gewebe von Metastasen im Vergleich zum Primärtumorgewebe [87, 101]. In einer anderen Studie stellte die Höhe des Verhältnisses der Aktivität der Mn-SOD im Karzinomgewebe zur Aktivität im gesunden Gewebe einen unabhängigen Prognosefaktor dar [67].

Es liegen bislang nur wenige klinische Untersuchungen zum Verlauf der Konzentration der SOD unmittelbar nach operativen Therapien vor. In einer plazebokontrollierten Studie wurde durch eine postoperative low-dose-Heparinisierung ein signifikantes Ansteigen der SOD bei Absinken der Malondialdehydkonzentration festgestellt [29]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch unklar.

1.2.5 Vitamin E

Unter dem Begriff Vitamin E werden acht chemisch nahe verwandte Verbindungen zusammengefaßt, die qualitativ die biologische Aktivität des alpha-Tocopherols aufweisen [42].

Die Hauptfunktion des Vitamin E ist der Schutz der Lipide und damit insbesondere der Membranen gegenüber Radikalen [11, 42].

Der genaue Mechanismus der im Tierexperiment und an humanen Tumorzelllinien gezeigten wachstumshemmenden Effekte ist noch unklar [36, 53, 100, 110, 124, 139]. Es liegen auch Ergebnisse vor, die keine oder eine gesteigerte Tumorzellproliferation unter Vitamin-E-Zufuhr ergaben [24, 58]

Bezüglich des Vitamin-E-Status bei Tumorpatienten gibt es keine einheitlichen Ergebnisse: Es wurden teils verminderte, teils normale Konzentrationen gemessen [7, 10, 19].

Auch bei epidemiologischen Untersuchungen liegen Ergebnisse sowohl mit Nachweis inverser Korrelationen als auch ohne nachweisbare Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-E-Status bzw. der Vitamin-E-Aufnahme und der Tumorinzidenz vor [13, 14, 57, 78, 79, 89, 102, 137].

In Interventionsstudien konnte bisher keine Einflußnahme auf die Tumorinzidenz durch Vitamin E gezeigt werden [2, 45, 78].

Lediglich in einer kleinen Untersuchung war unter Vitamin-E-Gabe die Rate von intestinalen Metaplasien deutlich rückläufig [16].

Zum Verlauf der Vitamin-E-Konzentration nach einer Magenresektion existieren bislang keine Untersuchungen.

1.2.6 Vitamin C

Ascorbinsäure reduziert das Superoxidradikal und das Hydroxylradikal. Ihre Oxidation führt über die radikale Zwischenstufe Semidehydroascorbinsäure zur Dehydroascorbinsäure [42, 48]. Die Umwandlung der Dehydroascorbinsäure zur Ascorbinsäure erfolgt über andere Redoxsysteme wie Glutathion und Tocopherol [48].

Ascorbinsäure hat auch indirekte prooxidative Eigenschaften: Die durch Ascorbinsäure reduzierten Fe(III)- und Cu(II)-Ionen bilden bei ihrer Reoxidation Sauerstoffradikale [42]. Vermutet wird außerdem, daß Ascorbinsäure mit molekularem Sauerstoff unter Bildung von Superoxidanionen reagieren kann [42].

Vitamin C wird von einigen Therapeuten in hoher Dosierung bei Tumorerkrankungen eingesetzt. Bislang liegen keine Therapiestudien zur Wirksamkeit vor. Verschiedene epidemiologische Untersuchungen, bei denen die Aufnahme von Vitamin C über die Nahrung geschätzt oder die Konzentration einmalig bestimmt wurde, zeigten inverse Korrelationen zur Inzidenz des Magenkarzinoms und anderen Tumoren [33, 34, 49, 71, 78, 79, 125, 156]. Andere prospektive Studien ergaben keine sicheren Zusammenhänge zwischen der Vitamin C-Aufnahme und der Krebsinzidenz und -mortalität [13, 14, 57]. Im Tierexperiment und bei Untersuchungen an Tumorzelllinien konnten antiproliferative Effekte demonstriert werden [91, 124]. Diese Effekte wurden unter anderem über die Bildung von Wasserstoffperoxid erklärt [91]. Beschriebene weitere antiproliferative Mechanismen des Vitamin C sind die Inhibierung der durch das Tumorgewebe gebildeten depolymerisierenden, Proteoglykane abbauenden Enzyme, die Förderung der Synthese von Immunglobulinen und Interferon, ein direkter antiviraler und zytotoxischer Effekt, die Stimulierung der zellulären Immunantwort und die Verhinderung der Wechselwirkung reaktiver Substanzen wie Oxide, Phenole, Ketone, Chinone mit biologisch aktiven Makromolekülen und der DNA [42].

Im Blut von Patienten mit Magenkarzinom, intestinaler Metaplasie sowie chronisch atrophischer Gastritis war Vitamin C signifikant vermindert [10, 37].

Zum Verlauf des Vitamin-C-Status nach Gastrektomie liegen derzeit keine Ergebnisse vor.

1.2.7 Zink

Zinkhaltige Metalloenzyme sind am Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen sowie an der Nukleinsäure-Synthese und deren Katabolismus beteiligt [77].

Diese vielfältigen Funktionen werfen die Frage nach einer Beteiligung des Zinks an Tumorentstehung und -wachstum auf. Untersuchungen an Karzinomzellen geben Hinweise darauf, daß zinkhaltige Enzyme in die Prozesse der Apoptose und der Antiangiogenese einbezogen sind [59, 61, 62].

Andererseits werden zunehmend Versuche initiiert, die den Einfluß von Zink- oder Eisenchelatoren auf die Apoptose maligner Zellen untersuchen sollen. Grundlage dessen ist die Annahme, daß zinkhaltige Enzyme auch in die Tumorzellproliferation involviert sein könnten [39, 95, 126].

Im Tierexperiment war die Tumorzinzidenz bei Zinkmangelernährung erhöht [6, 22, 41, 96].

Interventionsstudien zeigten eine tendentielle aber nicht signifikante Verminderung der Inzidenz von Tumoren unter Zinksubstitution [129].

Wie bei vielen anderen Antioxidantien liegen auch zum Zinkstatus bei Tumorkranken keine einheitlichen Ergebnisse vor. Es wurden teils verminderte Zinkkonzentrationen im Serum bei einem erhöhten Cu/Zn-Quotienten und erhöhtem Kupfer, teils keine Unterschiede oder signifikante Abweichungen erst im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium maligner Erkrankungen gemessen [25, 44, 56, 66, 81, 85, 88, 90, 93, 106, 109, 141].

Es zeigte sich in einigen Untersuchungen zudem eine signifikant inverse Korrelation zwischen dem Zinkstatus und der Tumorgroße [25, 44, 85].

Eine Messung der intraerythrozytären Konzentration wurde allerdings nur in wenigen Untersuchungen vorgenommen und ergab eine erhöhte Zinkkonzentration [74].

Zum Verlauf der Zinkkonzentration nach operativer Intervention liegen Untersuchungen vor, die eine Abnahme der Zinkkonzentration im Serum nach Hysterektomie, Gastrektomie und Ösophagusresektion ergaben [56, 82, 141, 143]. Zur Messung der zur Beurteilung des Zinkstatus notwendigen intraerythrozytären Konzentration liegen keine Ergebnisse vor.

In einer Untersuchung zeigte sich in der Gruppe der über 70jährigen eine signifikant positive Korrelation zwischen dem präoperativ bestimmten Cu/Zn-Quotienten und dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen [56]. Die wahrscheinlichste Ursache für diese Beobachtung ist die im Tierexperiment bereits demonstrierte schlechtere Wundheilung unter Zinkmangel [98, 130].

1.2.8 Kupfer

Als Bestandteil der Superoxiddismutase ist Kupfer antioxidativ wirksam. Andererseits kann Kupfer die Bildung von Sauerstoffradikalen katalysieren [80].

Die Bedeutung des Kupfers bei Tumorerkrankungen ist noch unklar. Bei Untersuchungen an Zellkulturen war Kupfer zytotoxisch wirksam [4, 32, 154].

Andererseits konnte Wachstum und Vaskularisation von Kopf-Hals-Tumoren im Tiermodell durch den Kupferchelator Tetrathiomolybdat gesenkt werden [21]. Als Erklärung der Wirksamkeit wird eine Beteiligung des Kupfers an der Angiogenese diskutiert.

Bei Patienten mit Magenkarzinom als auch anderen malignen Erkrankungen wurden in einigen Studien signifikant höhere Kupferkonzentrationen im Serum bei signifikant erhöhtem Cu/Zn-Quotienten gemessen, andere Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede [10, 40, 44, 66, 75, 90, 81, 85, 86, 93, 106, 141].

In einigen Studien waren erhöhte Werte erst bei fortgeschrittener Erkrankung, in anderen Untersuchungen sowohl bei benignen als auch malignen Läsionen nachweisbar [74, 85, 106].

Bezüglich der Kupferkonzentration nach operativem Eingriff liegt bislang eine Untersuchung vor, die ein Absinken nach Operation mit Erreichen des Ausgangswertes am 5. postoperativen Tag zeigte. Da allerdings nur die Kupferkonzentration im Serum und nicht im Erythrozyten bestimmt wurde, kann keine sichere Aussage über den Kupferstatus nach Operation getroffen werden [56].

1.2.9 Eisen

Eisen ist über das Katalysieren der Transformation der Superoxidradikale in toxische Hydroxylradikale prooxidativ wirksam [52, 114]. Eine weitere Bedeutung bezüglich Tumorerkrankungen resultiert aus der für das Zellwachstum essentiellen Funktion. Es konnte an verschiedenen Tumorzellen eine verstärkte Eisenaufnahme über eine vermehrte Transferrinrezeptor-

bildung oder über transferrinunabhängige Transportwege gezeigt werden [72, 114, 145].

Antikörper gegen den Transferrinrezeptor können das Wachstum von T-Zellen und Leukämiezellen bei Mäusen hemmen [114].

Die Ergebnisse der Messungen der Eisen- und Ferritinkonzentrationen im Serum bei Patienten mit Magenkarzinom fielen unterschiedlich aus. In einer Analyse war Ferritin erniedrigt [51]. Als Ursache wurden Achlorhydrie und die damit verbundene Einschränkung der Resorptionsfähigkeit für Eisen sowie chronische Blutungen diskutiert [114, 145]. In einer anderen Untersuchung bei Patienten mit Magenkarzinom war Ferritin signifikant erhöht [153].

Im Magenkarzinomgewebe wurde eine erhöhte Eisenkonzentration gemessen. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Eisengehalt und der Gefäßinvasion [148].

Bezüglich des Zusammenhanges zwischen Tumorinzidenz und Eisenstoffwechsel existieren Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen, die noch keine abschließende Beurteilung erlauben [1, 54, 99, 114, 140].

Untersuchungen des Eisenspiegels nach Gastrektomie liegen bisher nicht vor. Nach Ösophagusresektion waren Eisen, Ferritin und die Eisenbindungskapazität über einen Monat nach dem Eingriff vermindert und stiegen dann wieder auf präoperative Werte an [143].

Bei einer Analyse der postoperativen Eisenspiegel wurde eine signifikant inverse Korrelation zwischen der Operationsdauer und dem Serumeisen festgestellt [63].

In einer weiteren Untersuchung mit insgesamt 448 Patienten, die verschiedenen operativen Eingriffen unterzogen wurden, waren bei präoperativ erniedrigtem Ferritin die Zahl der postoperativ auftretenden Komplikationen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöht [50]. Als mögliche Ursache wurde eine verminderte Oxygenierung von Geweben diskutiert.

1.2.10 Calcium

Die Hypercalciämie ist die häufigste metabolische Komplikation maligner Erkrankungen.

Calcium wird andererseits eine chemopreventive Rolle hinsichtlich der Entstehung gut- und bösartiger Tumoren zugeschrieben. Als ein ursächlicher Faktor wird die Bindung von Fett- und Gallensäuren angesehen [30]. Bisher liegen dazu nur wenige klinische Untersuchungen vor. Bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen konnte durch eine Calciumsubstitution nach R0-Resektion eine signifikant längere Überlebenszeit erreicht werden [30].

Auch nach Polypektomie führte die Calciumapplikation zu einem signifikant geringerem

Auftreten von Rezidiven [30].

Zum Verlauf der Calciumkonzentration nach Gastrektomie existieren bislang keine Daten.

1.2.11 Magnesium

Magnesium ist als Bestandteil von über 300 Enzymen an zahlreichen Stoffwechselprozessen beteiligt.

Die wenigen bisher vorliegenden in vitro-Untersuchungen zum Einfluß von Magnesium auf die Tumorzellproliferation zeigen eine Wachstums hemmung normaler und in geringerem Maße auch maligner Zellen in magnesiumreichen Medien [123].

Bei Tumorpatienten wurde eine im Normbereich befindliche Magnesiumkonzentration im Serum bestimmt [74, 105]. Bei einer Untersuchung zum intranukleären Magnesiumgehalt der Schilddrüse zeigte sich eine mit zunehmendem Malignitätsgrad abfallende Konzentration [84].

Im Magenkarzinomgewebe selbst stieg die Magnesiumkonzentration mit zunehmendem Stadium an.

Zum postoperativen Verlauf der Magnesiumkonzentration im Serum als auch intraerythrozytär liegen bislang keine Daten vor [143].

1.3 Operative Therapie des Magenkarzinoms

Das Magenkarzinom gehört trotz weltweit abnehmender Inzidenz weiterhin zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. In Deutschland erkrankten 1997 etwa 18000 Menschen an einem Magenkarzinom [157]. Die einzige gesicherte kurative Therapie stellt die R0-Resektion dar [146].

Die am häufigsten angewendeten kurative Therapieverfahren sind die subtotale oder 4/5-Magenresektion, die Gastrektomie, die erweiterte Gastrektomie und die Restgastrektomie [115, 122].

Subtotale Magenresektion und Gastrektomie. Der operative Zugangsweg ist die mediane Oberbauchlaparotomie. Wenn aus onkologisch-chirurgischer Sicht keine Kontraindikationen bestehen, ist die 4/5-Magenresektion einer Gastrektomie vorzuziehen, da Langzeituntersuchungen bessere funktionelle Ergebnisse und eine bessere Lebensqualität zeigten

[22, 122]. Der Sicherheitsabstand zwischen Resektionsrand und Karzinomgewebe sollte bei Vorliegen des intestinalen Types mindestens 5 cm und beim diffusen Typ mindestens 8 cm betragen [115]. Zusätzlich zur Gastrektomie ist eine Lymphadenektomie erforderlich, die die Kompartimente I und II erfaßt. Die Indikationen für eine Splenektomie sind die Lokalisation des Tumors im Bereich der großen Kurvatur oder ein Gesamtbefall des Magens [115]. Die erweiterte Gastrektomie kann insbesondere bei proximalem Sitz des Magenkarzinoms erforderlich werden und den distalen Ösophagus, die Milz und das linksseitige Pankreas umfassen [115]. Bei Tumoreinbruch in das Mesokolon bzw. Kolon transversum ist eine zusätzliche Kollonteilresektion notwendig [115].

Die Rekonstruktion der Magendarmpassage nach Gastrektomie erfolgt hauptsächlich durch die End-zu-Seit-Ösophagojejunostomie unter Ausschluß der Duodenalpassage (Y-Anastomose nach Roux) oder durch ein Jejunuminterponat zwischen Ösophagus und Duodenum [115]. Nach subtotaler Magenresektion werden überwiegend eine antecoliche Gastroenterostomie mit Braunscher Fußpunktanastomose und die Roux-Rekonstruktion mit Y-Anastomose des ausgeschalteten Duodenums durchgeführt.

Die Letalität der totalen Gastrektomie liegt bei 5% [115]. Die wichtigsten postoperativen Komplikationen sind die Anastomoseninsuffizienz, Nachblutungen, intraabdominelle Abszesse sowie Wundheilungsstörungen im Bereich der Bauchwandnaht. Selten auftretend aber schwerwiegend ist die postoperative Pankreatitis [115].

Palliative chirurgische Verfahren. Bei inoperablem stenosierenden Magenkarzinom des unteren Magenabschnittes kann palliativ zur Wiederherstellung der Passage eine Gastroenterostomie erfolgen. Bei Karzinomen des oberen Magenanteils mit drohender Stenosierung ist eine Ösophagojejunostomie möglich. Weitere palliative Eingriffe sind die Einlage eines Tubus sowie die Anlage einer Ernährungsfistel. Alternativ bzw. zusätzlich kann eine zytoreduktive Therapie verabreicht werden. Dies setzt einen Karnofsky-Index des Patienten von mindestens 60% voraus.

2 Zielsetzungen dieser Studie

Präklinische und klinische Untersuchungen zeigen in zunehmendem Maße eine mögliche Bedeutung des antioxidativen Systems bei der Karzinogenese als auch bezüglich des Verlaufes der Erkrankung. Die Schwierigkeit der Interpretation vieler Untersuchungen besteht darin, die Auswirkungen einzelner Parameter des sehr komplex und als Einheit fungierenden Systems zu verfolgen. Antioxidantien haben neben der Inaktivierung von Radikalen zusätzliche, teilweise noch völlig unbekannte Wirkungsmechanismen mit entsprechend unbekannter Auswirkung auf den Organismus. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien sind teilweise widersprüchlich. Es existieren bislang sehr wenig prospektiv randomisierte Studien zur Wirksamkeit der Antioxidantien bei der Therapie maligner Erkrankungen. Noch weitestgehend unerforscht ist außerdem die mögliche Bedeutung der Radikale selbst bei der Zerstörung von Tumorzellen.

Aus diesen genannten Gründen ist eine unkritische generelle Bestimmung der Antioxidantien bei Tumorpatienten als auch eine unkritische Substitution nicht gerechtfertigt. Zunächst muß festgestellt werden, ob überhaupt oder nur bei bestimmten Subgruppen bzw. nach bestimmten Einwirkungen wie einer operativen Streßsituation ein von der gesunden Normalbevölkerung abweichender Antioxidantienstatus vorliegt. In dieser Studie wurde dies bei Patienten mit Magenkarzinom vor und nach Operation untersucht.

Die genau definierten Ziele dieser Untersuchung sind:

1. Die Bestimmung ausgewählter Parameter des antioxidativen Systems im Blut und im Urin bei Patienten mit Magenkarzinom aus dem Raum Thüringen.
2. Die Untersuchung des Einflusses einer operativen Resektion eines Magenkarzinoms auf den Antioxidantienstatus durch Analyse der Konzentrationen im Blut und 24-Stunden-Sammelurin am 2., 5. und 11. postoperativen Tag.
3. Die Analyse, ob zwischen Patienten mit Komplikationen vor und nach Operation signifikante Unterschiede des antioxidativen Systems im Vergleich zu den Patienten ohne postoperativ auftretende Komplikationen bestehen.
4. Die Feststellung, ob Patienten mit fortgeschrittenem inoperablen Magenkarzinom signifikante Unterschiede des Antioxidantienstatus im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenzter, operabler Tumorerkrankung aufweisen.

Erwartet werden bereits präoperativ im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ver-

minderte Konzentrationen der Antioxidantien und erhöhte Lipidperoxidprodukte mit einer postoperativen Verstärkung dieser Abweichungen. Bei Bestätigung dieser Erwartungen, insbesondere wenn sich Unterschiede zwischen den Patienten mit Komplikationen und ohne Komplikationen zeigen, ist eine zukünftige Bestimmung der Parameter und gegebenenfalls auch Substitution bei diesem Patientenkollektiv gerechtfertigt und gegenüber der zunehmend den klinischen Alltag beeinflussenden Kosten-Nutzen-Rechnung begründbar. Außerdem besteht dann Anlass zur Durchführung prospektiv randomisierter Studien.

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial

3.1.1 Patienten

In der Studie wurden 71 Patienten erfaßt, die im Zeitraum von Mai 1996 bis Juli 1998 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena aufgrund einer bis auf wenige Ausnahmen bereits histologisch gesicherten malignen Erkrankung des Magens zur operativen Resektion stationär aufgenommen wurden. Voraussetzung für die Durchführung der Untersuchungen war neben der Tumorerkrankung und dem bevorstehenden operativen Eingriff lediglich das Einverständnis der Patienten.

Insgesamt zehn Patienten gelangten nicht in die Auswertung, da bei fünf von ihnen aufgrund begleitender schwerer Allgemeinerkrankungen oder persönlicher Einwände kein operativer Eingriff vorgenommen wurde, bei einem Patienten entgegen der klinischen Verdachtsdiagnose und positiver Schnellschnittdiagnostik ein penetrierendes Ulkus mit Konglomerattumor ohne Karzinomnachweis vorlag und bei vier Patienten nur an einem oder zwei der vier Untersuchungszeitpunkte Parameter vorlagen.

Bei zwei der verbliebenen 61 Patienten ergab die histologische Untersuchung des Magentumors das Vorliegen eines Non-Hodgkin-Lymphomes vom MALT-Typ, so daß diese Patienten ebenfalls ausgeschlossen werden mußten.

Damit wurden 59 der 71 Patienten in die Auswertung einbezogen.

Von jedem Patienten wurde ein Protokoll angefertigt, auf dem neben den der Patientenakten entnommenen Angaben zur Operation, zum Tumortyp, intraoperativ bestimmter Tumorgroße, zusätzlichen histologischen Magenveränderungen, postoperativem Verlauf sowie einiger Laborparameter auch anamnestische Angaben hinsichtlich Rauch- und besonderen Ernährungsgewohnheiten, Gewichtsverhalten, Beruf, möglicher Strahlen- oder Schwermetallexposition, weiteren Erkrankungen, früheren Operationen und eingenommenen Medikamenten vermerkt wurde (Tab.1).

Aufgrund des unterschiedlichen postoperativen Verlaufes bzw. aufgrund des intraoperativen Befundes wurden die 59 Patienten in drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Bei den 32 Patienten dieser Gruppe erfolgte eine R0-Resektion des Magenkarzinomes, und der postoperative Verlauf gestaltete sich unauffällig. Der operative Eingriff bestand aus einem der folgenden Verfahren: Gastrektomie, erweiterte Gastrektomie, subtotale Magenresektion oder Restgastrektomie. Die Wiederherstellung der Darmpassage erfolgte über eine Ösophagojejunostomie oder einer Gastrojejunostomie mit einer Roux-Rekonstruktion. Neben der obligatorischen Lymphnodektomie der Kompartimente I und II wurde bei einigen Patienten auch eine Splenektomie oder Cholezystektomie durchgeführt. Postoperativ verbrachten die Patienten vor Rückverlegung auf die Normalstation einen bis drei Tage auf der chirurgischen Wachstation und wurden zwischen dem 10. und 14. postoperativen Tag entlassen. Der Nahrungsaufbau begann durchschnittlich am 6. postoperativen Tag.

Gruppe 2: Bei den 17 Patienten der zweiten Gruppe wurden die gleichen operativen Verfahren wie bei den Patienten der Gruppe 1 durchgeführt, jedoch stellten sich bis zum 11. postoperativen Tag die im Folgenden genannten Komplikationen ein: Anastomoseninsuffizienz (5 Patienten), arterielle Blutung (3 Patienten), Myokardinfarkt (1 Patient), Platzbauch (1 Patient), Abszeß im Bereich der Periduralkathetereinstichstelle (1 Patient), Thrombose der V. axillaris (1 Patient), Bronchopneumonie (1 Patient), Cholezystitis (1 Patient), Pankreatitis (1 Patient), Pneumothorax wegen insuffizienter Thoraxdrainage (1 Patient) sowie Fieberschübe unklarer Genese und Darmpassagestörungen (1 Patient).

13 der 17 Patienten wurden bis zum 11. postoperativen Tag relaparotomiert. Sechs der 17 Patienten verstarben an den Folgen der Komplikationen, davon zwei Patienten noch innerhalb der 11 postoperativen Tage. Aufgrund der Komplikationen wurden die Patienten teilweise auf der chirurgischen Intensivstation überwacht, und der postoperative Nahrungsaufbau verzögerte sich.

Gruppe 3: Bei den 10 Patienten der Gruppe 3 wurde intraoperativ Inoperabilität festgestellt und der Eingriff nach Probeentnahme aus dem Tumorgewebe als diagnostische Laparotomie beendet oder palliative Eingriffe wie eine Gastroenterostomie, Stenteinlage oder Anlage einer perkutanen Jejunumfistel vorgenommen. Diese Patienten wurden bereits zwischen dem 2. und 5. postoperativem Tag entlassen, daher liegen von dieser Gruppe nur präoperative Werte vor.

Tabelle 1: Patientendaten

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Geschlecht	männlich	23	9	4
	weiblich	9	8	6
Alter	Arithmetisches Mittel	64,8	63,5	64,8
	Ältester Patient	85	83	80
	Jüngster Patient	44	23	58
Body-Mass-Index	> 25	15	7	6
	22 - 25	13	6	3
	< 22	4	4	1
Präoperatives Gewichtsverhalten	>/= 5 kg abgenommen	21	8	9
	Konstant	9	6	0
	Zugenommen	0	2	0
	Keine Angaben	3	1	1
Zigarettenkonsum	Nichtraucher	20	10	7
	Raucher	10	3	2
	Ehemalige Raucher	2	4	1
Tumortyp nach Lauren	intestinal	17	7	6
	diffus	13	8	3
	nicht einzuordnen	2	2	1
Tumorgröße	bis 40 cm^2	23	10	
	41 bis 80 cm^2	5	1	
	über 80 cm^2	2	2	
	keine Angaben	2	4	
Tumorstadium	0	1	0	
	Ia, Ib	12	3	
	II	5	6	
	IIIa, IIIb	11	5	
	IV	3	3	10
Operatives Verfahren	Magenteilresektion	14	2	
	Gastrektomie	17	9	
	Abdominotransthorakale Gastrektomie		4	
	Magenrestresektion	1	2	
Weitere Erkrankungen	Zweitumorerkrankung	3	5	
	Diabetes mellitus	3	2	3
	Herz-Kreislauf-Erkrankung	13	10	5
Innerhalb 1 Jahr vor OP	Chemotherapie	0	3	0
	Operationen	6	7	1
	Bestrahlung	0	0	0
Zeitpunkt des Eingriffes	Frühjahr	6	3	4
	Sommer	15	7	4
	Herbst	8	5	0
	Winter	3	2	2

3.1.2 Vergleichsgruppe

Die Referenzbereiche von Selen, Glutathion, Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase im Vollblut sind nach Bestimmung dieser Parameter bei 101 gesunden Blutspendern (20 Frauen, 81 Männer) ermittelt worden [147].

Die Referenzbereiche von Eisen, Zink, Calcium, Magnesium, Kupfer, Vitamin E und TBARS entsprechen den gerätespezifischen Normwerten.

Als Normwert für Vitamin C wurde ein in der Fachliteratur angegebener Bereich zugrundegelegt [46].

Der Referenzbereich für die Urinwerte von Eisen, Kupfer, Zink und Calcium wurde aus dem Gehalt dieser Parameter im 24-h-Sammelurin 10 gesunder Labormitarbeiter aus Jena berechnet. Von Selen und TBARS im Urin liegen keine Normwerte vor.

3.1.3 Probengewinnung und -verarbeitung

Blutentnahme

Präoperativ sowie am 2., 5. und 11. Tag nach Operation wurde Blut zur Gewinnung von ca. 4 ml Serum und 5 ml Vollblut aus einer peripheren Armvene mittels Sarstedtmonovetten entnommen.

Die erste Blutabnahme vor der Operation erfolgte im allgemeinen 2 Tage vor dem Eingriff zwischen 6.30 Uhr und 14.00 Uhr.

Am 2. postoperativen Tag erfolgte die Blutentnahme bis auf wenige Ausnahmen 6.00 Uhr auf der chirurgischen Wachstation. Meist wurde eine periphere Vene punktiert, teilweise wurde das Blut über einen zentralen Venenkatheter und selten auch aus der A. radialis entnommen.

5 und 11 Tage nach Operation wurde bei den Patienten der Gruppe 1 das Blut wie präoperativ auf der Normalstation aus einer peripheren Vene zwischen 6.30 und 7.30 Uhr entnommen. Da die Blutgewinnung abhängig von dem vom Stationspersonal festgelegten Entnahmezeitpunkt war, stammen die Blutproben bei einigen Patienten nicht genau vom 5. oder 11. Tag, sondern vom 4. bzw. 6. und vom 10. bzw. 12. Tag. Bei den Patienten der Gruppe

2 wurde das Blut teilweise auf der Intensiv- und Wachstation entsprechend dem 2. Tag aus einer peripheren Vene, der V. cava oder einer Arterie meist gegen 6.00 Uhr entnommen. Ähnlich wie bei Gruppe 1 schwankt der Zeitpunkt bei einigen Patienten zwischen einem Tag vor bzw. nach dem gewünschten Termin.

Uringewinnung

Die Uringewinnung erfolgte aus 24-h-Sammelurin jeweils vor Operation, vom 1. zum 2., 4. zum 5. und 10. zum 11. postoperativen Tag. Dafür sammelten die Patienten den Urin in einem Kunststoffbehälter. Am 2. postoperativen Tag bei Gruppe 1 und zusätzlich am 5. und 11. postoperativen Tag bei einigen Patienten der Gruppe 2 wurde der Urin aus einem liegenden Blasenkatheter gewonnen. Aus dem Sammelbehälter wurde mittels einer Kunststoffmonovette unmittelbar nach Ablauf der 24 Stunden 10 ml Urin entnommen. Wie auch bei den Blutwerten schwanken die Entnahmezeiten um einen Tag um den gewünschten Zeitpunkt.

Transport und Aufbewahrung des Materials

Die Monovetten wurden entweder unmittelbar nach der Abnahme im Labor weiterverarbeitet oder vorübergehend im Kühlschrank der Station gelagert. Im Labor wurde das Blut zur Gewinnung von Serum bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das Serum wurde in einem Kunststoffröhrchen bei minus 80°C tiefgefroren. Die EDTA-Monovette wurde bei minus 20 °C gelagert. Die Urinmonovette wurde unmittelbar nach Entnahme bei minus 80 °C aufbewahrt. Nach durchschnittlich acht Wochen wurde das Material aufgetaut und für die Analysen vorbereitet.

Fehlende Werte

Blutwerte zu allen vier Zeitpunkten liegen bei 19 der 32 Patienten der Gruppe 1 und bei sieben der 17 Patienten der Gruppe 2 vor. Das Fehlen von Werten bei den übrigen Patienten hat folgende Hauptursachen:

- Zum benötigten Zeitpunkt erfolgte keine Blutabnahme durch die Station und aus ethischen Gründen wurde keine alleinige Blutentnahme nur zum Zweck dieser Studie vorgenommen.

- Die bereitgelegten Monovetten wurden versehentlich vom Stationspersonal nicht mit abgenommen oder konnten wegen Schwierigkeiten bei der Blutentnahme nicht abgenommen werden.
- Die Monovetten waren nicht ausreichend gefüllt, so daß nicht alle Analysen vorgenommen werden konnten.
- Der Patient war zum entsprechenden Zeitpunkt bereits verstorben (betrifft nur die Gruppe 2).

Urinwerte vor Operation sowie 2 und 11 Tage postoperativ liegen bei 16 Patienten der Gruppe 1 und bei fünf Patienten der Gruppe 2 vor. Nur wenige Parameter aus dem Urin sind vom Tag 5 vorhanden. Dies ist vor allem durch den zu diesem Zeitpunkt häufig noch eingeschränkten Allgemeinzustand bedingt. Weiterhin fehlen Parameter bestimmter Zeitpunkte durch frühzeitiges Versterben der Patienten und durch versehentliche Entleerung der Sammelbehälter vor Ablauf der 24 Stunden.

3.2 Methoden

Die Parameter wurden nach weiterer Aufarbeitung der Blut- und Urinproben mittels folgender Methoden am Institut für Klinische Chemie und Laboriumsmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena bestimmt:

- Selen im Serum, Vollblut und Urin wurde durch die Hydrid-Atomabsorptionsspektrometrie gemessen [23, 28].
- Die Analyse von Eisen, Zink, Kupfer, Calcium und Magnesium im Blut und Urin erfolgte durch die Flammen-Atomabsorptionsspektroskopie [27, 26, 77, 132, 133].
- Die Glutathionkonzentration wurde mittels Ellman Reagenz ermittelt [43].
- Der optische Test diente der Bestimmung der Glutathionperoxidase- und der Superoxiddismutaseaktivität [147].
- TBARS wurde durch Fluorometrie bestimmt [131].
- Die Messung der Konzentration von Vitamin E erfolgte mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie und die des Vitamin C über die photometrische Bestimmung [42].

- Der Proteingehalt wurde durch die Biuret-Methode erfaßt [134].

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des statistischen Programmes SPSS, wobei folgende Verfahren zur Anwendung kamen:

1. Zunächst wurden die Werte jedes Parameters zu jedem Zeitpunkt in Form von Boxplots dargestellt. Bei Auftreten von sogenannten Ausreißern wurde die korrekte Übertragung aus den Ergebnislisten des Labors überprüft und gegebenenfalls korrigiert.
2. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde eine Überprüfung auf Normalverteilung vorgenommen, diese wurde für Eisen im Urin am Tag 11 bei Gruppe 1 und am Tag 2 für Gruppe 1 abgelehnt [12].
3. Es wurden die Mittelwerte berechnet und als Verteilungsparameter der Median und der relative Variationskoeffizient angegeben.
4. Der Vergleich der Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten eines Parameters getrennt für jede Gruppe erfolgte durch den t-Test für abhängige Stichproben. Die nichtnormalverteilten Werte wurden mit dem Wilcoxon-Test verglichen. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 zugrundegelegt [12].
5. Der Vergleich der Werte der einzelnen Gruppen untereinander wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben bzw. bei nichtnormalverteilten Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt [12].
6. Schließlich wurden verschiedene Faktoren hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf die präoperativen Werte überprüft. Neben dem t-Test für unabhängige Stichproben kam die mehrfaktorielle Varianzanalyse zur Feststellung gegenseitiger Beeinflussung der Faktoren zur Anwendung.
7. Das Vorliegen von Korrelationen zwischen den Werten einiger Parameter wurde mit dem Pearsonschen Korrelationskoeffizient geprüft.
8. Die logistische Regression diente zur Untersuchung, ob beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen steigt.

Nach Vorliegen der statistischen Ergebnisse erfolgte ein beratendes Gespräch am Institut für Statistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Unter im folgenden genannter statistischer Signifikanz wird eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrundegelegt.

3.4 Textbearbeitung

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Textverarbeitungsprogramm LATEX erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Präoperativer Antioxidantienstatus und postoperativer Verlauf

4.1.1 TBARS im Serum und Urin

Tabelle 2: TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	2,0			
	Rel. Variationskoeff. (%)	1,0			
Gruppe 1	N	29	32	31	24
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	2,15	1,41^S	1,61	1,90^S
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	2,22	1,22	1,50	1,63
	Rel. Variationskoeff. (%)	8,9	9,2	9,2	9,5
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	n.s.
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	2,12	1,22^S	1,37	1,54
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	1,97	1,11	1,23	1,41
	Rel. Variationskoeff. (%)	6,7	11,1	13,2	17,4
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	1,67			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	1,41			
	Rel. Variationskoeff. (%)	18,4			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.2 TBARS im Urin

Tabelle 3: TBARS im Urin

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Gruppe 1	N	26	29	14	19
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	3,44	3,91	4,76	2,78
	Rel. Variationskoeff. (%)	12,8	17,8	19,2	12,1
Gruppe 2	N	15	12	5	5
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	3,15	3,80	7,45	8,41
	Rel. Variationskoeff. (%)	14,2	15,3	17,2	21,6
	p (Vergleich mit Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05
Gruppe 3	N	8			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	5,24			
	Rel. Variationskoeff. (%)	22,7			
	p (Vergleich Gruppe mit 1)	n.s.			

Anm.: **s** - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

s₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.3 Selen im Serum, Vollblut und Urin

Tabelle 4: Selen im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- wert	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	1,03			
	Rel. Variationskoeff.	0,02			
Gruppe 1	N	28	32	29	24
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	0,83	0,46^S	0,58^S	0,70^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	0,84	0,44	0,59	0,71
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,4	4,4	5,6	5,0
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	14	16	14	11
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	0,83	0,38^S	0,38	0,51^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	0,79	0,36	0,37	0,42
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,5	8,5	9,5	14,48
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	0,67			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	0,66			
	Rel. Variationskoeff. (%)	6,4			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	< 0,05			

Tabelle 5: Selen im Serum bezogen auf 1g Protein

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Gruppe 1	N	28	32	28	23
	Mittelwert (nmol/gProtein)	13,80	12,28^S	11,80	13,19^S
Gruppe 2	N	14	16	14	11
	Mittelwert (nmol/gProtein)	13,30	10,45^S	10,05	9,96^{S₀}
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert (nmol/gProtein)	12,16			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 6: Selen im Vollblut

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	1,37			
	Rel. Variationskoeff.	0,02			
Gruppe 1	N	28	32	31	25
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	1,00	0,74^S	0,79^S	0,85^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	1,00	0,73	0,78	0,83
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,4	4,0	3,5	4,1
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	0,96	0,67^S	0,71	0,79_{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	0,96	0,63	0,73	0,83
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,9	5,4	5,4	6,4
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	0,88			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	0,85			
	Rel. Variationskoeff. (%)	5,6			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 7: Selen im Urin

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Gruppe 1	N	26	29	14	23
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,19	0,21	0,24	0,15
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,19	0,22	0,21	0,17
	Rel. Variationskoeff. (%)	13,3	12,9	20,2	9,2
Gruppe 2	N	15	14	4	5
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,20	0,27^S	0,26	0,24
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,17	0,22	0,21	0,18
	Rel. Variationskoeff. (%)	20,0	13,2	23,8	28,2
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,21			
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,21			
	Rel. Variationskoeff. (%)	12,7			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

_{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.4 Glutathionperoxidase im Serum

Tabelle 8: Glutathionperoxidase

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert (U/l)	123,00			
	Rel. Variationskoeff.	0,01			
Gruppe 1	N	30	32	31	24
	Mittelwert (U/l)	174,10	153,75^S	174,52^S	176,71
	Median (U/l)	187,00	158,50	173,00	183,50
	Rel. Variationskoeff. (%)	5,1	5,1	6,0	5,7
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	11
	Mittelwert (U/l)	166,88	121,44^S	128,67	149,09
	Median (U/l)	167,00	126,00	142,50	142,00
	Rel. Variationskoeff. (%)	7,5	11,2	13,7	16,1
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	n.s.	n.s.	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert (U/l)	170,60			
	Median (U/l)	175,00			
	Rel. Variationskoeff. (%)	9,6			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	< 0,05	< 0,05	n.s.

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.5 Glutathion im Vollblut

Tabelle 9: Glutathion

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	81,50			
	Rel. Variationskoeff.	0,01			
Gruppe 1	N	28	29	29	24
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	78,33	46,61^S	57,84	54,11_{S0}
	Median ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	65,00	28,23	52,90	54,27
	Rel. Variationskoeff. (%)	14,2	18,2	14,3	12,1
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	78,41	36,56^S	49,65	53,84
	Median ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	56,14	28,45	35,18	39,70
	Rel. Variationskoeff. (%)	21,8	22,4	29,3	23,6
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	54,45			
	Median ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	43,84			
	Rel. Variationskoeff. (%)	32,3			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

_{S0} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.6 Superoxiddismutase im Vollblut

Tabelle 10: Superoxiddismutase

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	18,5			
	Rel. Variationskoeff. (%)	0,9			
Gruppe 1	N	27	30	29	25
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	13,25	13,63	15,09	15,91 _{s₀}
	Median ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	13,04	13,35	14,55	14,39
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,9	5,1	6,7	6,3
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	13,69	13,93	15,34	14,05
	Median ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	13,77	14,40	14,24	13,04
	Rel. Variationskoeff. (%)	9,7	8,2	8,9	9,6
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	12,68			
	Median ($\mu\text{mol}/\text{mmolHb}$)	13,17			
	Rel. Variationskoeff. (%)	13,8			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: **s** - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

s₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.7 Vitamin E im Serum

Tabelle 11: Vitamin E im Serum

	Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$) Rel. Variationskoeff. (%)	23,55		
Gruppe 1	N Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$) Median ($\mu\text{mol/l}$) Rel. Variationskoeff. (%) p (Vergleich Referenzwert)	28 21,08 18,20 9,1 n.s.	32 10,51^S 9,21 8,0 < 0,05	28 11,61 10,10 9,6 < 0,05
Gruppe 2	N Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$) Median ($\mu\text{mol/l}$) Rel. Variationskoeff. (%) p (Vergleich Referenzwert) p (Vergleich Gruppe 1)	16 22,14 18,75 15,1 n.s. n.s.	15 10,28^S 10,40 14,3 < 0,05 n.s.	14 10,42 9,58 14,0 < 0,05 n.s.
Gruppe 3	N Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$) Median ($\mu\text{mol/l}$) Rel. Variationskoeff. (%) p (Vergleich Referenzwert) p (Vergleich Gruppe 1)	10 16,45 15,00 11,8 < 0,05 n.s.		

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.8 Vitamin C im Serum

Tabelle 12: Vitamin C im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	74,00			
	Rel. Variationskoeff. (%)				
Gruppe 1	N	28	32	28	24
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	61,98	31,47^S	26,71^S	28,77_{S0}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	60,50	31,00	25,00	28,00
	Rel. Variationskoeff. (%)	6,9	5,3	7,5	8,2
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	55,97	26,53^S	23,54	23,07_{S0}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	57,75	25,25	25,50	24,00
	Rel. Variationskoeff. (%)	9,7	8,5	8,2	8,3
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	37,50			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	35,00			
	Rel. Variationskoeff. (%)	18,6			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	< 0,05			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

_{S0} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.9 Zink im Serum, Vollblut und Urin

Tabelle 13: Zink im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	15,35			
	Rel. Variationskoeff. (%)	1,5			
Gruppe 1	N	28	32	30	24
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	12,70	6,51 ^S	10,39 ^S	13,95 ^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	13,00	6,55	10,20	14,70
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,5	6,3	4,8	4,5
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,10
Gruppe 2	N	15	16	14	10
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	11,93	4,70 ^S	6,94	11,84 ^S
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	11,70	4,45	5,90	10,35
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,0	10,8	10,6	12,2
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	10,60			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	10,45			
	Rel. Variationskoeff. (%)	8,7			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	< 0,05	< 0,05	n.s.

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 14: Zink im Vollblut

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	82,00			
	Rel. Variationskoeff. (%)	1,22			
Gruppe 1	N	28	31	30	25
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	92,40	69,50^S	76,50^S	85,22^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	89,20	70,00	74,35	86,00
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,3	3,2	3,1	3,4
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	n.s.
Gruppe 2	N	16	16	14	13
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	89,31	69,97	66,65^S	77,00^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	88,25	71,15	66,75	78,40
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,1	3,7	4,3	4,2
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,10
Gruppe 3	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	< 0,05	n.s.
	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	80,91			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	85,40			
	Rel. Variationskoeff. (%)	8,93			
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 15: Zink im Urin I

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	8			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)				
	Frauen	6,25			
	Männer	12,25			
	Rel. Variationskoeff.				
Gruppe 1	N	26	29	14	23
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	7,18	11,70^S	19,29^S	12,72^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol}/d$)	5,99	10,54	19,60	11,40
	Rel. Variationskoeff.	15,2	12,7	17,6	10,9
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	15	14	4	5
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	5,86	13,04^S	17,61	37,70^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol}/d$)	4,50	10,65	16,40	36,30
	Rel. Variationskoeff.	20,3	18,3	36,3	10,8
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	17,10			
	Median ($\mu\text{mol}/d$)	8,80			
	Rel. Variationskoeff.	0,36			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	< 0,05			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 16: Zink im Urin II

In der folgenden Tabelle sind die Zinkmengen im 24-h-Urin für Frauen und Männer getrennt aufgeführt.

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Gruppe 1	Frauen: N	7	7	2	5
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	3,55	14,11^S	26,40	33,12
	Rel. Variationskoeff.	24,4	21,4	39,4	18,6
	Männer: N	19	22	12	18
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	8,52	10,94	18,10	12,93^S
	Rel. Variationskoeff.	15,8	15,6	20,2	13,1
Gruppe 2	Frauen: N	6	6	1	1
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	3,39	11,50	4,30	33,12
	Rel. Variationskoeff.	19,1	34,9		
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.		
	Männer: N	9	8	3	4
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	7,51	14,19	22,04	38,85
	Rel. Variationskoeff.	23,4	21,6	29,5	12,9
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05
Gruppe 3	Frauen: N	5			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	4,39			
	Rel. Variationskoeff.	30,5			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			
	Männer: N	4			
	Mittelwert ($\mu\text{mol}/d$)	32,98			
	Rel. Variationskoeff.	11,7			
	p (Vergleich Gruppe 1)	< 0,05			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.10 Kupfer im Serum, Vollblut und Urin

Tabelle 17: Kupfer im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	20,05			
	Rel. Variationskoeff. (%)	2,06			
Gruppe 1	N	28	32	30	24
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	20,06	13,14^s	18,30^s	21,53^{s_o}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	18,90	12,85	17,85	21,25
	Rel. Variationskoeff. (%)	5,6	5,2	3,8	5,0
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	n.s.
Gruppe 2	N	15	16	14	10
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	19,65	11,64^s	14,74^s	20,99^s
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	19,20	12,00	16,05	19,80
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,3	6,7	7,0	12,1
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	n.s.
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	< 0,05	n.s.
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	19,81			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	20,10			
	Rel. Variationskoeff. (%)	6,86			
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Tabelle 18: Kupfer im Serum bezogen auf 1g Protein

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Gruppe 1	N	28	32	29	23
	Mittelwert ($\mu\text{mol/gProtein}$)	0,33	0,34	0,39^s	0,40^{s_o}
Gruppe 2	N	15	16	14	10
	Mittelwert ($\mu\text{mol/gProtein}$)	0,31	0,33	0,41	0,43^{s_o}
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/gProtein}$)	0,36			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^s - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{s_o} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 19: Kupfer im Vollblut

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	17,5			
	Rel. Variationskoeff. (%)	2,4			
Gruppe 1	N	28	31	30	25
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	16,09	12,17^S	15,20^S	17,55^S
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	15,55	12,20	14,70	17,80
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,2	2,1	2,3	3,6
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	n.s.
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	15,91	11,76^S	13,46	16,59^S
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	15,95	11,70	14,30	15,10
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,4	4,3	5,2	7,0
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	n.s.
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	< 0,05	n.s.
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	15,99			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	16,10			
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,1			
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Tabelle 20: Kupfer im Urin

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	8			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	< 1,5			
	Rel. Variationskoeff. (%)				
Gruppe 1	N	26	29	15	23
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,42	0,76	0,63	0,38
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,38	0,58	0,50	0,32
	Rel. Variationskoeff. (%)	22,6	18,4	23,5	16,7
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 2	N	15	13	4	4
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,50	0,90	1,75	1,98
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,50	0,70	1,50	1,60
	Rel. Variationskoeff. (%)	17,6	24,8	33,7	31,8
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	< 0,05	n.s.
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,18			
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,00			
	Rel. Variationskoeff. (%)	54,3			
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

s₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.11 Kupfer/Zink-Verhältnis

Tabelle 21: Kupfer/Zink - Verhältnis

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Gruppe 1	N	28	32	30	24
	Mittelwert	1,68	2,21^s	1,89^s	1,67
Gruppe 2	N	15	16	14	10
	Mittelwert	1,71	2,73^s	2,37	1,81
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	0,043	n.s.
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert	1,95			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^s - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{s₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.12 Eisen im Serum, Vollblut und Urin

Tabelle 22: Eisen im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	19,00			
	Rel. Variationskoeff.	0,02			
Gruppe 1	N	28	32	30	24
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	16,46	4,38^S	5,48^S	6,53_{S0}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	16,00	3,90	5,15	5,25
	Rel. Variationskoeff. (%)	9,9	9,1	7,4	14,1
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	15	16	14	10
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	16,16	4,39^S	5,41	6,43_{S0}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	15,10	3,40	4,20	6,15
	Rel. Variationskoeff. (%)	10,6	17,1	13,4	12,1
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	11,75			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	10,75			
	Rel. Variationskoeff. (%)	24,2			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Tabelle 23: Eisen im Serum bezogen auf 1g Protein

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Gruppe 1	N	28	32	29	23
	Mittelwert ($\mu\text{mol/gProtein}$)	0,27	0,12^S	0,11	0,12_{S0}
Gruppe 2	N	15	16	14	10
	Mittelwert ($\mu\text{mol/gProtein}$)	0,26	0,13^S	0,14	0,14_{S0}
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/gProtein}$)	0,20			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

_{S0} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 24: Eisen im Vollblut

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	73,7			
	Rel. Variationskoeff. (%)	1,5			
Gruppe 1	N	28	31	30	25
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	72,47	58,20^S	60,35	61,21^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	75,90	58,60	60,75	61,00
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,7	3,8	3,0	3,1
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	73,85	58,74^S	53,86	61,10^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	73,10	61,70	54,30	62,05
	Rel. Variationskoeff. (%)	3,5	4,1	4,2	1,5
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	66,44			
	Median ($\mu\text{mol/l}$)	65,80			
	Rel. Variationskoeff. (%)	9,0			
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Tabelle 25: Eisen im Urin

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	8			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,65			
	Rel. Variationskoeff. (%)	6,3			
Gruppe 1	N	26	28	15	23
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,64	1,67	1,55	0,28^{S₀}
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,25	0,81	0,10	0,00
	Rel. Variationskoeff. (%)	26,2	27,2	40,7	35,3
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05
Gruppe 2	N	15	14	4	5
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,45	1,68	5,28	1,73
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,15	0,40	2,51	0,99
	Rel. Variationskoeff. (%)	35,4	63,4	63,7	64,8
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	n.s.	< 0,05	n.s.
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert ($\mu\text{mol/d}$)	0,25			
	Median ($\mu\text{mol/d}$)	0,10			
	Rel. Variationskoeff. (%)	45,3			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	< 0,05			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.13 Calcium im Serum und Urin

Tabelle 26: Calcium im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	2,33			
	Rel. Variationskoeff. (%)	0,5			
Gruppe 1	N	28	32	31	24
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	2,28	1,91^S	2,06^S	2,14^{S₀}
	Median (<i>mmol/l</i>)	2,30	1,91	2,06	2,12
	Rel. Variationskoeff. (%)	1,4	1,5	0,8	1,1
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	2,31	1,90^S	1,95	2,08^{S₀}
	Median (<i>mmol/l</i>)	2,30	1,89	1,94	2,05
	Rel. Variationskoeff. (%)	2,0	2,8	2,9	1,3
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	2,22			
	Median (<i>mmol/l</i>)	2,23			
	Rel. Variationskoeff. (%)	2,7			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{S₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 27: Calcium im Urin

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	8			
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	4,5			
	Rel. Variationskoeff. (%)	5,9			
Gruppe 1	N	26	29	14	23
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	1,73	3,42^s	1,98	0,84^{s₀}
	Median (<i>mmol/d</i>)	1,19	2,62	1,74	0,78
	Rel. Variationskoeff. (%)	17,3	14,1	22,5	15,4
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	n.s.	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	15	14	4	5
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	1,40	2,06	1,53	2,42
	Median (<i>mmol/d</i>)	1,00	1,85	1,30	2,68
	Rel. Variationskoeff. (%)	28,5	15,1	29,4	39,9
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	N	9			
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	2,46			
	Median (<i>mmol/d</i>)	2,28			
	Rel. Variationskoeff. (%)	24,4			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^s - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

^{s₀} - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.1.14 Magnesium im Serum, Vollblut und Urin

Tabelle 28: Magnesium im Serum

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	0,9			
	Rel. Variationskoeff.(%)	0,9			
Gruppe 1	N	28	32	31	24
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	0,75	0,80	0,74^s	0,79
	Median (<i>mmol/l</i>)	0,75	0,78	0,74	0,79
	Rel. Variationskoeff.(%)	2,1	2,8	2,4	2,5
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	12
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	0,75	0,83	0,83	1,11
	Median (<i>mmol/l</i>)	0,75	0,77	0,78	0,94
	Rel. Variationskoeff.(%)	3,0	6,6	7,0	16,7
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gruppe 3	N	10			
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	0,80			
	Median (<i>mmol/l</i>)	0,79			
	Rel. Variationskoeff.(%)	2,4			
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05

Anm.: ^s - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

s₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

Tabelle 29: Magnesium im Vollblut

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	100			
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	1,25			
	Rel. Variationskoeff. (%)	0,8			
Gruppe 1	N	28	33	31	25
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	1,28	1,25	1,27	1,35^S
	Median (<i>mmol/l</i>)	1,29	1,22	1,28	1,32
	Rel. Variationskoeff. (%)	2,0	2,4	2,1	2,3
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,05
Gruppe 2	N	16	16	14	11
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	1,31	1,24^S	1,33	1,42^S
	Median (<i>mmol/l</i>)	1,27	1,24	1,35	1,42
	Rel. Variationskoeff. (%)	2,7	2,8	2,2	2,4
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,10	n.s.	< 0,05	< 0,05
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert (<i>mmol/l</i>)	1,26			
	Median (<i>mmol/l</i>)	1,31			
	Rel. Variationskoeff. (%)	4,2			
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Tabelle 30: Magnesium im Urin

		Vor OP	2 Tage nach OP	5 Tage nach OP	11 Tage nach OP
Referenz- bereich	N	8			
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	4,4			
	Rel. Variationskoeff. (%)	10,8			
Gruppe 1	N	26	29	14	23
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	2,29	7,58^S	4,70	1,47
	Median (<i>mmol/d</i>)	2,03	7,47	3,33	1,17
	Rel. Variationskoeff. (%)	11,0	8,7	29,3	17,4
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	n.s.	< 0,05
Gruppe 2	N	15	14	4	4
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	2,46	8,21^S	6,70	5,86
	Median (<i>mmol/d</i>)	2,25	7,81	8,15	4,43
	Rel. Variationskoeff. (%)	15,3	14,5	33,7	36,4
	p (Vergleich Referenzwert)	< 0,05	< 0,05	n.s.	n.s.
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gruppe 3	N	9			
	Mittelwert (<i>mmol/d</i>)	3,63			
	Median (<i>mmol/d</i>)	2,45			
	Rel. Variationskoeff. (%)	35,5			
	p (Vergleich Referenzwert)	n.s.			
	p (Vergleich Gruppe 1)	n.s.			

Anm.: ^S - signifikanter Unterschied gegenüber dem vorangehenden Wert

s₀ - signifikanter Unterschied am 11. Tag nach OP gegenüber dem Wert vor OP

4.2 Korrelationen

Selen und Glutathionperoxidase Zu allen vier Zeitpunkten korreliert Selen im Serum signifikant mit der Glutathionperoxidase.

Hämoglobin Zu allen vier Zeitpunkten korreliert der Eisengehalt der Erythrozyten mit dem Hämoglobin. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Eisen im Serum und dem Hämoglobin besteht zu den Zeitpunkten vor Operation und 5 sowie 11 Tage nach der Operation.

Leukozyten Es bestehen keine Korrelationen zwischen der Leukozytenzahl und Selen, Glutathionperoxidase oder Glutathion.

4.3 Einflußfaktoren auf die präoperativen Konzentrationen

Die präoperativen Konzentrationen der in dieser Untersuchung bestimmten Parameter des Antioxidantienstatus aller 59 Patienten wurden hinsichtlich des Bestehens signifikanter Unterschiede in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Tumortyp nach Lauren, Rauchen, Body-Mass-Index, Gewichtsverhalten, Tumorgröße, Jahreszeit zum Zeitpunkt der Probengewinnung sowie weiterer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder eines Zweitkarzinoms und einer innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie vorausgegangenen Operation oder Chemotherapie überprüft.

4.3.1 TBARS und SOD

Tabelle 31: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Meßwerte von TBARS und SOD in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	TBARS im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	n	TBARS im Urin ($\mu\text{mol/d}$)	n	SOD ($\mu\text{mol/mmolHb}$)
Geschlecht m / w		n.s.		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.		n.s.		n.s.
Raucher		n.s.		n.s.		n.s.
Gewicht A / N		p = 0,032	23/17	n.s. 4,35/2,64		n.s.
Gewichtsverhalten		n.s.		n.s.		n.s.
Tumorgroße		n.s.		n.s.		n.s.
Jahreszeit		n.s.		n.s.		n.s.
Diabetes mell.		n.s.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf- Erkrankung ja / nein		n.s.		n.s.	25/25	p = 0,041 14,36 / 12,01
Weitere OP		n.s.		n.s.		n.s.
Chemotherapie		n.s.		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.2 Selen

Tabelle 32: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Konzentrationen von Selen in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	Selen im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	n	Selen im Voll- blut ($\mu\text{mol/l}$)	n	Selen im Urin ($\mu\text{mol/Tag}$)
Geschlecht m / w		n.s.		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal	22/25	p = 0,004 0,85 / 0,76	22/26	p = 0,041 1,04 / 0,91		n.s.
Raucher ja / nein	15/31	p = 0,01 0,72 / 0,84		n.s.		n.s.
Gewicht		n.s.		n.s.		n.s.
Gewichtsverhalten		n.s.		n.s.		n.s.
Tumorgröße <40 cm/> 80 cm	28/14	p = 0,007 0,83 / 0,70		n.s.		n.s.
Jahreszeit		n.s.		n.s.		n.s.
Diabetes mell. ja / nein	7/42	p = 0,023 0,67 / 0,82		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf- Erkrankung		n.s.		n.s.		n.s.
Weitere OP		n.s.		n.s.		n.s.
Chemotherapie ja / nein	2/46	p = 0,039 0,79 / 1,03				

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.3 GSH-Px und Glutathion

Tabelle 33: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Meßwerte von GSH-Px und Glutathion in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	GSH-Px (U/l)	n	Glutathion ($\mu\text{mol}/\text{mmol Hb}$)
Geschlecht		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.		n.s.
Raucher		n.s.		n.s.
Gewicht A / N		n.s.	23/8	p = 0,033 52,63 / 90,70
Gewichtsverhalten		n.s.		n.s.
Tumorgroße		n.s.		n.s.
Jahreszeit Frühjahr/Sommer		n.s.	11/23	p = 0,03 33,83 / 76,58
Frühjahr/Herbst			11/12	p = 0,004 33,83 / 111,08
Diabetes mell.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf-Erkankung		n.s.		n.s.
Weitere OP		n.s.		n.s.
Chemotherapie		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.4 Vitamin E und Vitamin C

Tabelle 34: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Konzentrationen von Vitamin E und C in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	Vitamin E ($\mu\text{mol/l}$)	n	Vitamin C ($\mu\text{mol/l}$)
Geschlecht		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.		n.s.
Raucher		n.s.		n.s.
Gewicht A / N	24/21	p = 0,032 17,75 / 24,61		n.s.
Gewichtsverhalten abgen / konstant		n.s.	35/13	p = 0,012 50,71 / 67,19
Tumorgröße <40 cm/>80 cm		n.s.	29/14	p = 0,012 63,50 / 37,86
Jahreszeit		n.s.		n.s.
Diabetes mell.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf-Erkrankung		n.s.		n.s.
Weitere OP		n.s.		n.s.
Chemotherapie		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

abgen = Gewichtsverlust von $> / = 5$ kg

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.5 Zink

Tabelle 35: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Konzentrationen von Zink in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	Zink im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	n	Zink im Voll- blut ($\mu\text{mol/l}$)	n	Zink im Urin ($\mu\text{mol/d}$)
Geschlecht		n.s.		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.		n.s.		n.s.
Raucher ja / nein	15/32	p = 0,02 10,73 / 12,86		n.s.		n.s.
Gewicht A / U	23/8	p = 0,03 12,74 / 10,29	23/8	p = 0,06 90,73 / 78,09		n.s.
N / U			22/8	p = 0,01 92,40 / 78,09		
Gewichtsverhalten		n.s.		n.s.		n.s.
Tumorgroße		n.s.		n.s.		n.s.
Jahreszeit		n.s.		n.s.		n.s.
Diabetes mell.		n.s.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf- Erkrank.		n.s.		n.s.		n.s.
Weitere OP ja / nein		n.s.	12/37	p = 0,049 82,70 / 90,60	13/34	p = 0,035 4,99 / 9,62
Chemotherapie		n.s.		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.6 Kupfer

Tabelle 36: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Konzentrationen von Kupfer in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	Kupfer im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	n	Kupfer im Vollblut ($\mu\text{mol/l}$)	n	Kupfer im Urin ($\mu\text{mol/d}$)
Geschlecht		n.s.		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.		n.s.		n.s.
Raucher		n.s.		n.s.		n.s.
Gewicht		n.s.		n.s.		n.s.
Gewichtsverhalten		n.s.		n.s.		n.s.
Tumorgroße		n.s.		n.s.		n.s.
Jahreszeit Frühjahr/Herbst		n.s.		n.s.	12/11	p = 0,013 0,25 / 0,71
Sommer/Herbst					21/11	p = 0,039 0,36 / 0,71
Diabetes mell.		n.s.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf- Erkrankung ja / nein	24/27	p = 0,025 21,68 / 18,62		n.s.		n.s.
Weitere OP		n.s.		n.s.		n.s.
Chemotherapie		n.s.		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.7 Eisen

Tabelle 37: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Konzentrationen von Eisen in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	Eisen im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	n	Eisen im Voll- blut ($\mu\text{mol/l}$)	n	Eisen im Urin ($\mu\text{mol/d}$)
Geschlecht		n.s.		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.	22/28	p = 0,046 76,59 / 68,55		n.s.
Raucher		n.s.		n.s.		n.s.
Gewicht U / N	8/22	p = 0,002 7,09 / 17,01	8/22	p = 0,002 56,36 / 70,57		n.s.
U / A	8/23	p = 0,000 7,09 / 16,96	8/23	p = 0,000 56,36 / 77,45		
Gewichtsverhalten abgen / konstant	34/13	p = 0,004 13,03 / 20,07		n.s.		n.s.
Tumorgroße		n.s.		n.s.		n.s.
Jahreszeit Sommer/Herbst		n.s.	22/12	p = 0,013 77,20 / 66,33		n.s.
Diabetes mell.		n.s.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf- Erkrankung		n.s.		n.s.		n.s.
Weitere OP ja / nein	12/48	p = 0,048 19,55 / 13,97		n.s.		n.s.
Chemotherapie		n.s.		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

abgen = Gewichtsverlust von $> / = 5$ kg

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.8 Calcium

Tabelle 38: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Konzentrationen von Calcium in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	Calcium im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	n	Calcium im Urin ($\mu\text{mol/d}$)
Geschlecht		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.		n.s.
Raucher		n.s.		n.s.
Gewicht		n.s.		n.s.
Gewichtsverhalten		n.s.		n.s.
Tumorgröße		n.s.		n.s.
Jahreszeit Frühjahr/Herbst		n.s.	12/11	p = 0,032 2,51 / 1,00
Diabetes mell.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf-Erkrankung		n.s.		n.s.
Weitere OP ja / nein		n.s.	13/34	p = 0,017 1,11 / 2,05
Chemotherapie		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

4.3.9 Magnesium

Tabelle 39: Darstellung signifikanter Unterschiede der präoperativen Konzentrationen von Magnesium in Abhängigkeit potentieller Einflußfaktoren

	n	Magnesium im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	n	Magnesium im Vollblut ($\mu\text{mol/d}$)	n	Magnesium im Urin ($\mu\text{mol/d}$)
Geschlecht		n.s.		n.s.		n.s.
Alter		n.s.		n.s.		n.s.
Tumortyp diffus/intestinal		n.s.	22/28	p = 0,046 1,32 / 1,24		n.s.
Raucher ja / nein		n.s.	15/32	p = 0,042 1,22 / 1,32		n.s.
Gewicht		n.s.		n.s.		n.s.
Gewichtsverhalten		n.s.		n.s.		n.s.
Tumorgröße		n.s.		n.s.		n.s.
Jahreszeit Frühjahr/Winter	13/7	p = 0,031 0,79 / 0,71		n.s.		n.s.
Diabetes mell.		n.s.		n.s.		n.s.
Zweitkarzinom		n.s.		n.s.		n.s.
Herz-Kreislauf-Erkrankung		n.s.		n.s.		n.s.
Weitere OP		n.s.		n.s.		n.s.
Chemotherapie ja / nein	2/48	p = 0,032 0,63 / 0,76		n.s.		n.s.

Anm.: n.s. = kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5$)

A = Body-Mass-Index > 25 , N = Body-Mass-Index zwischen 22 und 25, U = Body-Mass-Index < 22

Weitere OP = Weitere Operation innerhalb eines Jahres vor Gastrektomie

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Fehlermöglichkeiten

Eine mögliche Fehlerquelle ist die Technik der Blutentnahme. Muskelbewegungen oder zu lange Stauung können z.B. zu falsch hohen Magnesium- und Kupferwerten führen [26].

Die Blutentnahmen erfolgten nicht immer zur gleichen Tageszeit, was z.B. Auswirkungen auf die Bestimmung des Eisens haben kann, das eine Tagesschwankung von 12,9% aufweist.

Bei der Analyse des 24-Stunden-Urins sind Fehler durch unzuverlässiges Sammeln seitens der Patienten sowie Verluste durch die Aufbewahrung über 24 Stunden wie z.B. des Calciums durch Präzipitation möglich.

Die Vergleichsgruppen sind nicht alters- und geschlechtskorreliert.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 TBARS

Die in dieser Untersuchung erfaßten Lipidperoxidprodukte der Gruppe 1 und 2 lagen präoperativ im Referenzbereich, die der Gruppe 3 waren vermindert (Tab.2).

Nach Operation fielen TBARS im Serum ab bei konstant bleibender Ausscheidung im Urin (Tab.3). Bis zum 11. postoperativen Tag stiegen die Werte wieder an und lagen bei Gruppe 1 im Bereich der Ausgangswerte. TBARS der Gruppe 2 waren am 11. Tag signifikant niedriger als vor der Operation.

Bei adipösen Patienten war die Ausscheidung der TBARS im Urin gesteigert (Tab.31).

Eine gesteigerte Bildung von Lipidperoxiden ist die Folge eines Ungleichgewichtes des oxidativ-antioxidativen Systems zugunsten der Prooxidation. Die Bedeutung der Lipidperoxide hinsichtlich der Entstehung und dem Verlauf maligner Erkrankungen ist bisher nicht sicher geklärt. In präklinischen Untersuchungen konnte eine gesteigerte Karzinogenese bei Zufuhr von peroxidreicher Nahrung gezeigt werden [42]. Andererseits ist eine Beteiligung an der Zerstörung von Tumorzellen denkbar und in einer in vitro-Studie bereits untersucht [91].

In klinischen Untersuchungen wurde eine erhöhte Konzentration der TBARS im Blut und im Tumorgewebe bei verschiedenen Tumoren einschließlich dem Magenkarzinom festgestellt [3, 101, 103]. In unserer Untersuchung lagen die TBARS im Referenzbereich. Patienten mit

fortgeschrittenen Tumoren wiesen eine verminderte Konzentration auf. Auch der in der Literatur beschriebene postoperative Anstieg zeigte sich in dieser Untersuchung nicht. Mögliche Ursachen sind ein wirklicher Rückgang der antioxidativen Belastung, dagegen sprechen die Ergebnisse vieler Studien, die einen Anstieg von oxidativen Produkten nach Streßsituationen wie einem operativen Eingriff nachwiesen [70, 143]. Wahrscheinlichere Ursachen sind demzufolge eine postoperativ gestörte Leberfunktion mit verminderter Bildung der TBARS sowie Verluste über Blut und Wundsekrete. Eine weitere Erklärung wäre, daß bei Patienten mit funktionierenden Regulationsmechanismen bis zum zweiten postoperativen Tag, dem ersten Meßungszeitpunkt, über eine gesteigerte Bildung von endogenen Antioxidantien einer Lipidperoxidbildung entgegen gewirkt werden kann. In dieser Untersuchung stieg postoperativ die Superoxiddismutaseaktivität an. Zu berücksichtigen sind auch die Verabreichung antioxidativ wirkender Medikamente wie Heparin, das in einer plazebokontrollierten Studie zu einer signifikanten Reduktion der Peroxidspiegel führte [29].

5.2.2 Selen

Die Selenkonzentration war präoperativ in Serum und Vollblut signifikant vermindert. Postoperativ fiel diese zunächst weiter ab und erreichte trotz eines Wiederanstieges bis zum 11. postoperativen Tag nicht den Ausgangsbereich (Tab.4,6).

Bei Patienten der Gruppe 2 war Selen im Serum postoperativ im Vergleich zur Gruppe 1 signifikant niedriger.

Betrachtet man die Selenwerte im Serum bezogen auf 1g Protein, so fällt auch hier Selen postoperativ ab und erreicht bis zum 11. Tag nicht den Ausgangsbereich. Am 11. postoperativen Tag ist bei Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 eine verminderte Konzentration nachweisbar (Tab.5). Die Ausscheidung im Urin blieb postoperativ bei Gruppe 1 konstant, bei Gruppe 2 zeigte sich am 2. postoperativen Tag ein signifikanter Anstieg (Tab.7).

Patienten mit einem inoperablen Magenkarzinom wiesen eine signifikant niedrigere Selenkonzentration im Serum im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung auf. Dieser Unterschied war unter Einbeziehung der Eiweißkonzentration des Blutes nicht mehr nachweisbar (Tab.4,5).

Im Serum und im Vollblut war Selen bei Vorliegen eines Magenkarzinoms vom intestinalen Typ im Vergleich zum diffusen Typ signifikant niedriger. Eine verminderte Selenkonzentra-

tion nur im Serum wiesen auch die zwei Patienten auf, die innerhalb des vorausgegangenen Jahres eine Chemotherapie erhalten hatten sowie Raucher, Patienten mit einer Tumorgroße über 80 cm^2 und Diabetiker (Tab.32).

In experimentellen Untersuchungen konnte durch Selenzufuhr die Inzidenz verschiedener Neoplasien, einschließlich des Magenkarzinoms gesenkt werden [94, 97, 100, 121]. Zahlreiche prospektive klinische Studien zeigten inverse Korrelationen zwischen der Selenaufnahme bzw. der Selenkonzentration und der Tumorzinzidenz. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß eine einmalig vorgenommene Messung des Selenwertes keine sichere Aussage über den Selengehalt der folgenden Wochen und Jahre geben kann. In prospektiv randomisierten, plazebokontrollierten Präventionsstudien wurde mittels Gabe einer Kombination aus Selen, Betakarotin und Vitamin E bzw. der alleinigen Selensubstitution die Krebsmortalität gesenkt [20, 142].

Zur Konzentration des Selens bei Patienten mit Magenkarzinom liegen verschiedene Ergebnisse vor, mehrheitlich wurden verminderte Konzentrationen im Serum und erhöhte Werte im Karzinomgewebe selbst festgestellt [148]. Die Patienten dieser Studie wiesen ebenfalls verminderte Selenkonzentrationen im Serum als auch im Erythrozyten auf.

Das postoperative Absinken des Selens ist vermutlich durch Verluste während der Operation über Blut und Sekrete sowie durch einen gesteigerten Verbrauch bedingt. Eine verstärkte Ausscheidung über den Urin konnte nur für Gruppe 2 nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Komplikationen war Selen im Serum am 11. postoperativen Tag auch nach Normierung auf Protein im Vergleich zur Gruppe 1 signifikant vermindert. Zu diskutierende Ursachen sind ein gesteigerter Verbrauch, ein vermehrter Verlust über Wundsekrete und Urin sowie ein aufgrund des verzögerten Kostaufbaus bedingter Mangelzustand. Beide Patientengruppen wiesen am 11. postoperativen Tag einen Selenmangel auf. Über die Erfolge einer Selensubstitution hinsichtlich des weiteren Verlaufes bei Tumorkranken gibt es bisher nur wenige klinische Daten. In einer prospektiv randomisierten Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren konnte gezeigt werden, daß durch eine Selen- und Zinksubstitution während einer Chemotherapie die Malnutritionsparameter konstant gehalten werden können, während sie in der nicht substituierten Gruppe abfielen [38].

Die Ursache der niedrigeren Selenkonzentration beim intestinalen Typ im Vergleich zum diffusen Typ ist unklar. Möglicherweise spielt hier die unterschiedliche Karzinogenese der

beiden Untergruppen mit einem stärkeren Einfluß von Umwelt- und Nahrungsfaktoren auf die Entstehung des intestinalen Types eine Rolle [115]. Mögliche ursächliche Faktoren der verminderten Selenkonzentration bei Rauchern, Patienten mit einer Tumorgroße über 80 cm^2 sowie nach vorausgegangener Chemotherapie sind eine verminderte Aufnahme über die Nahrung, ein Proteinmangel und ein erhöhter Verbrauch infolge gesteigerter Radikalbildung [68]. Letzteres konnte in dieser Untersuchung allerdings nicht nachgewiesen werden.

5.2.3 Glutathionperoxidase und Glutathion

Die Aktivität der Glutathionperoxidase (GSH-Px) war präoperativ im Vergleich zum Referenzwert erhöht. Bis zum 2. postoperativen Tag fiel diese ab, in der Gruppe mit Komplikationen signifikant stärker als bei den Patienten ohne Komplikationen. Bis zum 5. postoperativen Tag in der Gruppe ohne Komplikationen und bis zum 11. postoperativen Tag in der Gruppe mit Komplikationen lag die Glutathionperoxidaseaktivität wieder im Bereich des Ausgangswertes und war damit im Vergleich zu Gesunden erhöht (Tab.8).

Glutathion der Gruppe 1 und 2 lag präoperativ im Referenzbereich, Patienten der Gruppe 3 wiesen eine signifikant verminderte Glutathionkonzentration auf. Postoperativ fiel Glutathion ab und war trotz eines Wiederanstieges am 11. postoperativen Tag signifikant niedriger als zum Zeitpunkt vor Operation (Tab.9).

Die Glutathionkonzentration war bei adipösen Patienten sowie Patienten, die im Frühjahr operiert wurden, signifikant niedriger als bei Normgewichtigen bzw. im Sommer und im Herbst operierten Patienten (Tab.33).

In den bisher vereinzelt durchgeführten präklinischen Untersuchungen konnte die Karzinogenese durch Steigerung der Aktivität der GSH-Px gehemmt werden, in einer Studie war die Tumorzinzidenz allerdings erhöht [5, 83, 124].

Entgegen dem in dieser Studie ermittelten Ergebnis wurden von anderen Untersuchern bei Patienten mit Magenkarzinom eine verminderte Aktivität der GSH-Px im Blut und eine gesteigerte Aktivität im Karzinomgewebe selbst festgestellt [3, 31]. Eine Erklärung wäre das Vorliegen unterschiedlicher Tumorstadien in den einzelnen Untersuchungen. In früher Erkrankungsphase ist möglicherweise die Aktivität der GSH-Px bedingt durch eine verstärkte oxidative Belastung gesteigert. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann dieser Bedarf nicht

mehr kompensiert werden, und die Aktivität fällt ab. Die Patienten der Gruppe 3 hatten keine signifikant verminderte Aktivität der GSH-Px, aber eine signifikant niedrigere Glutathionkonzentration als Hinweis für einen gesteigerten Verbrauch.

Mögliche Ursachen des postoperativen Absinkens der Glutathionperoxidaseaktivität und des Glutathions sind ein gesteigerter Verlust oder ein vermehrter Bedarf. Bei Patienten mit Komplikationen waren Verbrauch und/oder Verlust signifikant stärker. Ursächlich beteiligt scheinen auch die postoperativen Selenverluste zu sein, da eine signifikant positive Korrelation der Glutathionperoxidaseaktivität und der Selenkonzentration besteht.

Als potentielle Ursachen des verminderten Glutathions bei Bestimmung im Frühjahr als auch bei adipösen Patienten sind insbesondere veränderte Nahrungsaufnahmen als auch eine gesteigerte oxidative Belastung in Betracht zu ziehen.

5.2.4 Superoxiddismutase

Präoperativ war die intraerythrozytäre Aktivität der Superoxiddismutase (SOD) signifikant vermindert. Postoperativ stieg diese tendentiell an, am 11. Tag wiesen die Patienten der Gruppe 1 eine signifikant höhere Aktivität als vor Operation auf, die im Vergleich zum Referenzwert weiterhin erniedrigt war (Tab.10).

Bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wurde präoperativ eine signifikant höhere Aktivität der SOD gemessen (Tab.31).

Die Bedeutung der Superoxiddismutase bei Patienten mit malignen Erkrankungen wird einerseits in ihrer Fähigkeit zur Inaktivierung der im Zytosol der Zellen gesteigert anfallenden Superoxidradikale angesehen. Die über diesen Mechanismus entstehenden Wasserstoffperoxide werden andererseits in Makrophagen und Granulozyten für Lyseprozesse benötigt. Noch unklar ist die Bedeutung der durch die SOD katalysierten Bildung von Wasserstoffperoxiden hinsichtlich der Lyse von Tumorzellen.

In Einklang mit bereits vorliegenden Ergebnissen wurde auch in dieser Untersuchung eine verminderte Aktivität der SOD bei Karzinompatienten und hier speziell beim Magenkarzinom festgestellt [17, 69, 112]. Es liegen auch Untersuchungen vor, die eine erhöhte Aktivität bei Patienten mit malignen Erkrankungen zeigten [69]. Eine mögliche Ursache dieser Unterschiede sind von Studie zu Studie abweichende Tumorstadien [87, 118].

Der postoperative Anstieg ist am wahrscheinlichsten Ausdruck einer gesteigerten Aktivierung bei verstärkt anfallenden Radikalen. Allerdings wurde der präoperativ verminderte Wert als Ausdruck eines Verbrauches gesehen, so daß eine postoperative Steigerung bei Zunahme der Belastung des antioxidativen Systems nicht möglich erscheint. Auffällig ist das diskordante Verhalten zur Aktivität der Glutathionperoxidase. Eine mögliche Erklärung ist, daß die Glutathionperoxidase stärker von operationsbedingten Verlusten betroffen ist als die Superoxiddismutase. Denkbar sind auch Zusammenhänge mit verabreichten Medikamenten. Eine plazebokontrollierte Untersuchung konnte einen Anstieg der SOD unter einer low-dose-Heparinisierung bei fehlender Einflußnahme auf die GSH-Px-Aktivität zeigen [29].

5.2.5 Vitamin E

Präoperativ lag Vitamin E der Gruppen 1 und 2 im Referenzbereich, bei Gruppe 3 war es signifikant vermindert. Postoperativ fiel Vitamin E auf über die Hälfte des Ausgangsbereiches ab und war bis zum 11. Tag trotz eines tendentiellen und bei Gruppe 2 signifikanten Wiederanstieges weiterhin erniedrigt (Tab.11).

Adipöse Patienten wiesen ein signifikant niedrigeres Vitamin E im Vergleich zu Normgewichtigen auf (Tab.34).

Vitamin E ist das wichtigste Antioxidans der Lipidphase und schützt Membranen vor oxidativen Schäden. Über diese antioxidative Wirkung werden potentielle antiproliferative Wirkungen erklärt und konnten in präklinischen Untersuchungen bereits bestätigt werden [36, 100, 124]. In einer in vitro-Untersuchung wurden allerdings wachstumsstimulierende Effekte mit unklarer Bedeutung für in vivo-Prozesse festgestellt [24].

Die bisher durchgeführten prospektiv randomisierten plazebokontrollierten Studien konnten keinen Einfluß einer Vitamin-E-Substitution auf die Tumorzinzidenz oder -mortalität zeigen [2, 45].

Bei Patienten mit Magenkarzinom wurden in verschiedenen Studien teils verminderte Konzentrationen, teils normale Werte im Blut gemessen [7, 10, 19]. Auch hier scheint eine Abhängigkeit vom Tumorstadium zu bestehen, wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen.

Das starke Absinken der Vitamin-E-Konzentration nach Operation ist wahrscheinlich durch einen gesteigerten Verlust über Blut und Wundsekrete sowie einem erhöhten Verbrauch

bedingt. Einen zusätzlichen Einfluß können Lipidverschiebungen haben.

Bemerkenswert ist der bis zum 11. postoperativen Tag fehlende Ausgleich des Vitamin-E-Mangels. Hier sind weitere Untersuchungen dringend erforderlich.

5.2.6 Vitamin C

Präoperativ war die Vitamin-C-Konzentration im Serum aller drei Patientengruppen signifikant erniedrigt. Postoperativ fiel diese weiter ab und blieb bis einschließlich dem 11. Tag im Vergleich zum präoperativen Wert vermindert (Tab.12).

Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung und Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust wiesen vor Operation signifikant niedrigere Vitamin-C-Konzentrationen auf. Ebenso Patienten mit einer Tumorgroße über 80 cm^2 im Vergleich zu denen mit einer Tumorgroße unter 40 cm^2 (Tab.34).

Die in präklinischen Untersuchungen gezeigten antiproliferativen Effekte des Vitamin C werden unterschiedlich erklärt. Einerseits hat Vitamin C antioxidative Eigenschaften, andererseits kann die durch Vitamin C triggerbare Radikalbildung möglicherweise Tumorzellen zerstören [5, 91].

In prospektiven Studien war die Inzidenz des Magenkarzinoms mit der Vitamin-C-Konzentration invers korrelierbar [14, 33, 49, 79, 156]. Therapiestudien liegen bisher nicht vor.

Die in dieser Untersuchung nachgewiesene verminderte Vitamin-C-Konzentration bei Patienten mit Magenkarzinom steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien [10, 37]. Da bei fortgeschrittener Erkrankung und größerer Tumormasse eine weitere Abnahme der Konzentration zu verzeichnen war, scheint der Vitamin-C-Mangel durch einen gesteigerten Verbrauch bedingt zu sein. Auch eine verminderte Aufnahme und gestörte Resorption ist möglich. Erklärungen für das postoperative Absinken sind Verluste über Niere, Blut und Wundsekrete sowie ein weiter zunehmender Verbrauch. Hier fehlen vergleichbare Ergebnisse. Bemerkenswert ist der am Tag 11 noch ausgeprägte Vitamin-C-Mangel.

Als zusätzlicher potentieller Risikofaktor für einen Vitamin-C-Mangel wurde ein Gewichtsverlust festgestellt.

5.2.7 Zink

Präoperativ war die Zinkkonzentration im Serum vermindert und im Erythrozyten erhöht (Tab.13). Postoperativ fiel Zink im Serum und Vollblut ab, bei Patienten mit Komplikationen stärker als bei Patienten ohne Komplikationen. Nach einem Wiederanstieg bis zum 11. postoperativen Tag lagen die Serumwerte im unteren und die erythrozytäre Konzentration im oberen Referenzbereich (Tab.14).

Die Zinkausscheidung im Urin stieg unmittelbar postoperativ tendentiell an, bei Frauen der Gruppe 1 war der Unterschied zum präoperativen Wert signifikant. Männliche Patienten der Gruppe 1 wiesen am 11. postoperativen Tag eine signifikant höhere Zinkausscheidung als vor Operation auf. Bei Auftreten von postoperativen Komplikationen war die Zinkausscheidung am Tag 11 im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant erhöht. Auch bei den männlichen Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren war die präoperative Zinkausscheidung im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 gesteigert (Tab.15,16).

Signifikant niedrigere Zinkkonzentrationen im Serum wurden für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern, im Serum und Vollblut für Patienten mit einem BMI kleiner 22 im Vergleich zu Patienten mit einem BMI größer 25 sowie in Vollblut und Urin bei Patienten mit einem weiteren operativen Eingriff innerhalb eines Jahres vor der Magenresektion festgestellt (Tab.35).

Zink ist ein Kofaktor zahlreicher Enzyme, die in physiologische biochemische Prozesse, als auch in Tumorzellproliferation und Tumorsuppressionen einbezogen sind [8, 59, 60, 77, 92, 95, 108, 117].

Bei malignen Erkrankungen wurden stadien- bzw. tumorgrößenabhängige indirekte Korrelationen der Zinkkonzentration festgestellt und geschlußfolgert, daß über die Zinkkonzentrationen möglicherweise eine Aussage über die Krankheitsaktivität getroffen werden kann [44, 85]. In dieser Untersuchung war die Zinkkonzentration im Serum bei allen Patienten vermindert, wobei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine gesteigerte Zinkausscheidung aufwiesen. Die auch von anderen Untersuchern ermittelte erhöhte intraerythrozytäre Konzentration wurde als Ausdruck eines gesteigerten Bedarfes gewertet [74, 77].

Das postoperative Absinken kann auf eine tendentiell gesteigerte Ausscheidung über den Urin, über Verluste durch Wundsekrete sowie auf einen gesteigerten Verbrauch zurück-

zuführen sein. Zusätzlich ist eine, wie im Tierexperiment demonstrierte, vermehrte Aufnahme in die Leber möglich [15]. Die Beurteilbarkeit der Zinkmengen im Urin ist aufgrund geringer Patientenzahlen und größeren statistischen Schwankungen nur eingeschränkt möglich.

Über die genauen Funktionen des Zinks in der postoperativen Phase besteht noch weitestgehend Unklarheit. Eine entscheidende Rolle wird diesem Element bei der Wundheilung zugesprochen. Dies konnte im Tierexperiment gezeigt werden [98]. Von Bedeutung sind die Ergebnisse einer Studie, die eine erhöhte Zahl an Anastomoseninsuffizienzen bei einer präoperativ verminderten Zinkkonzentration darlegte [56]. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich präoperativ keine Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppe 1 und 2. Postoperativ waren die Zinkverluste bei den Patienten der Gruppe 2 signifikant stärker.

Die verminderte Zinkkonzentration bei Untergewichtigen, Rauchern und Patienten mit kurz zuvor stattgehabten operativen Eingriffen ist am wahrscheinlichsten durch eine Kombination aus verminderter Aufnahme und gesteigertem Verbrauch bedingt. Diese Patientengruppen scheinen gegenüber einem Zinkmangel besonders prädisponiert.

5.2.8 Kupfer

Präoperativ lagen die Kupferkonzentrationen im Serum und Vollblut im Referenzbereich. Postoperativ fiel Kupfer im Serum und Vollblut signifikant ab und stieg bis zum 11. Tag wieder an, im Serum auf höhere Werte als vor Operation (Tab.17,19).

Bezogen auf 1g Protein stieg Kupfer postoperativ an und war am Tag 11 signifikant höher als präoperativ (Tab.18).

Bei Patienten mit postoperativen Komplikationen war die Kupferkonzentration im Serum am 5. postoperativen Tag im Vergleich zur Gruppe 1 signifikant niedriger bei einer höheren Ausscheidung. Bezogen auf 1g Protein war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar.

Die Ausscheidung im Urin nahm postoperativ tendentiell, aber nicht signifikant zu und fiel bei Gruppe 1 bis zum 11. Tag wieder ab, während die Ausscheidung bei Gruppe 2 tendentiell weiter anstieg (Tab.20).

Die Kupferausscheidung der im Herbst operierten Patienten war im Vergleich zu den im Frühling und Sommer untersuchten Patienten signifikant gesteigert. Kupfer im Serum war bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant erhöht (Tab.36).

Der Kupfer/Zink-Quotient stieg unmittelbar postoperativ zunächst an und fiel bis zum

11. Tag wieder ab. Patienten mit Komplikationen wiesen am 5. postoperativen Tag einen signifikant höheren Wert auf (Tab.21).

Kupfer hat über kupferabhängige Enzyme einen Einfluß auf Gerinnung, Bindegewebsbildung und ZNS-Funktion. Als Bestandteil der Superoxiddismutase ist Kupfer indirekt antioxidativ wirksam, katalysiert aber andererseits die Bildung von Sauerstoffradikalen. Die Bedeutung des Kupfers bei malignen Erkrankungen ist noch weitestgehend unklar. In den bisher vorliegenden präklinischen Untersuchungen zeigte Kupfer eine antiproliferative Wirkung [22]. Diskutiert werden aber auch proangiogenetische Eigenschaften [21].

Bei Bestimmungen der Kupferkonzentrationen im Blut von Karzinompatienten wurden teils erhöhte, teils wie in dieser Untersuchung normale Werte festgestellt [10, 44, 66, 90, 75, 74, 85, 86, 106, 141].

Das frühpostoperative Absinken des Kupfers im Serum ist hauptsächlich durch einen Proteinmangel bedingt, da Kupfer bezogen auf den Serumeiweißgehalt ansteigt. Eine der Ursachen dieses Anstieges könnte das Freiwerden von Kupfer aus der Bindung mit dem Akute-Phase-Protein Coeruloplasmin sein.

Das Absinken der intraerythrozytären Konzentration ist ein Hinweis für einen gesteigerten Verbrauch und Verlust. In der Literatur wurden Blutverluste sowie eine Akkumulationen in der Leber diskutiert [56].

Wie bereits in einer Studie gemessen, war auch in dieser Untersuchung ein postoperativer Anstieg des Kupfer/Zink-Quotienten zu verzeichnen [56]. Zusätzlich zeigte sich, daß Patienten mit Komplikationen am 5. Tag nach Operation einen signifikant höheren Quotienten als Patienten ohne Komplikationen aufwiesen.

Auffällig war außerdem eine erhöhte Kupferausscheidung im Herbst. Dies ist am wahrscheinlichsten auf eine veränderte Nahrungsaufnahme, insbesondere von Gemüse, zurückzuführen.

5.2.9 Eisen

Präoperativ war Eisen im Serum signifikant erniedrigt bei normaler Konzentration im Vollblut. Eisen in Serum und Vollblut, auch relativiert zum Gesamteiweiß, fiel postoperativ ab. Bis zum 11. Tag wurde der Ausgangswert trotz steigender Konzentrationen nicht erreicht. Bei

Patienten mit Komplikationen war Eisen im Vollblut am 5. postoperativen Tag signifikant niedriger (Tab.22,23,24).

Die Ausscheidung des Eisens im Urin nahm bei Patienten der Gruppe 1 signifikant ab, bei Patienten der Gruppe 2 war diese am 5. postoperativen Tag im Vergleich zur Gruppe 1 signifikant gesteigert (Tab.25).

Patienten mit Karzinomen vom intestinalen Typ wiesen im Vergleich zu Patienten mit Tumoren des diffusen Types eine signifikant niedrigere Eisenkonzentration im Vollblut auf. Im Serum war Eisen bei Patienten mit einem BMI kleiner 22 und bei Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust (auch bezogen auf das Gesamtprotein) signifikant vermindert. Ebenso wiesen im Herbst operierte Patienten im Vergleich zum Sommer sowie Patienten mit einem weiteren operativen Eingriff innerhalb eines Jahres vor Resektion des Magenkarzinoms einen niedrigeren Eisenspiegel auf (Tab.37).

Einerseits ist Eisen für Sauerstofftransport, Wachstum und Entwicklung sowie für die Abtötung von Krankheitserregern essentiell. Andererseits kann es über die Triggerung der Radikalbildung toxisch wirken. Welche Bedeutung erhöhte und erniedrigte Eisenkonzentrationen für die Tumorzinzidenz und den Verlauf der Tumorerkrankung haben, kann aus teils widersprüchlichen Ergebnissen der bisher vorliegenden Studien nicht eindeutig geschlossen werden. Die bisherigen Ergebnisse sprechen für eine Förderung der Karzinogenese und des Tumorwachstums. Bei längerer Erkrankungsdauer mit einhergehenden tumor- und blutungsassoziierten Verlusten tritt allerdings ein Mangel auch des Speichereisens auf [51, 73, 114, 128, 140]. Beachtenswert und in weiteren Studien zu untersuchen sind die festgestellten inversen Korrelationen zwischen der Eisenbindung und der Ferritinkonzentration und der Überlebenszeit bei Leukämiepatienten [107].

Die in dieser Studie ermittelten präoperativ verminderten Eisenspiegel im Serum können durch Mikroblutungen, verminderte Eisenresorption bei Achlorhydrie oder eine erniedrigte Transferrinkonzentration bedingt sein. Die gleichzeitig bestimmte intraerythrozytäre Konzentration lag im Referenzbereich.

Da der Hämoglobinwert direkt mit dem Eisenspiegel der Erythrozyten korrelierbar war, sind die postoperativ verminderten Konzentrationen vor allem über Blutverluste zu erklären. Auffällig war außerdem eine tendentiell gesteigerte Ausscheidung.

Die verminderten Konzentrationen bei Untergewichtigen und nach Gewichtsverlust sowie die saisonalen Unterschiede sind am wahrscheinlichsten durch eine verminderte bzw. veränderte Nahrungszufuhr bedingt. Zum Beispiel kann über eine gesteigerte Aufnahme von Obst und Gemüse im Sommer und demzufolge erhöhter Ascorbinsäurekonzentration die Eisenresorption gesteigert werden. Die präoperativ verminderte Eisenkonzentration bei Vorliegen des intestinalen Types sind unklar, möglich ist ein im Vergleich zum Magenkarzinom vom diffusen Typ abweichendes Wachstumsverhalten, das das Auftreten stärkerer Blutungen bedingt.

5.2.10 Calcium

Die Calciumkonzentration im Serum lag vor Operation im Referenzbereich. Postoperativ fiel Calcium signifikant ab und erreichte bis zum 11. Tag trotz eines Wiederanstieges nicht den Ausgangswert (Tab.26). Im Urin war die Ausscheidung vor Operation vermindert. Postoperativ nahm der Calciumgehalt des Urins zunächst signifikant zu und fiel zwischen dem 2. und 5. Tag wieder ab (Tab.27).

Die Calciumausscheidung war bei den im Herbst operierten Patienten im Vergleich zum Frühjahr sowie bei einer im gleichen Jahr vorausgegangenen Operation signifikant niedriger (Tab.38).

Bezüglich der Bedeutung von Calcium bei malignen Erkrankungen liegen bisher nur wenige präklinische und klinische Untersuchungen vor. In einer beachtenswerten prospektiven Studie wurde das Erreichen einer signifikant längeren Überlebenszeit durch Calciumsubstitution nach R0-Resektion kolorektaler Karzinome gezeigt [30].

Die präoperativ verminderte Calciumausscheidung spricht für einen beginnenden Calciummangel bei noch normaler Calciumkonzentration. Das postoperative Absinken des Calciums kann die Folge einer gesteigerten Ausscheidung sowie zusätzlich auftretender intraoperativer Verluste und eines gesteigerten Verbrauches sein. Die am Tag 11 verminderte Calciumkonzentration muß aufgrund der oben zitierten Studie mit möglicher prognostischer Relevanz in anderen Studien weiter untersucht werden.

5.2.11 Magnesium

Präoperativ war Magnesium im Serum vermindert bei im Referenzbereich liegender intraerythrozytärer Konzentration (Tab.28). Am 2. postoperativen Tag lag die Magnesiumkonzentration im Serum und Vollblut der Gruppe 1 im präoperativen Bereich. Magnesium im Vollblut der Gruppe 2 war abgefallen (Tab.29). Zwischen dem 5. und 11. Tag stieg die Konzentration im Vollblut bei beiden Gruppen an und war am 11. Tag signifikant erhöht. Im Serum der Gruppe 1 fiel die Magnesiumkonzentration zwischen dem 2. und 5. postoperativen Tag signifikant ab. Bei Patienten der Gruppe 2 war Magnesium im Serum am 11. Tag im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant erhöht.

Die Ausscheidung des Magnesiums im Urin war präoperativ vermindert und nahm postoperativ vorübergehend zu (Tab.30).

Signifikant niedrigere Magnesiumkonzentrationen im Vollblut wiesen Patienten mit einem Magenkarzinom vom intestinalen Typ im Vergleich zum diffusen Typ und Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern auf. Magnesium im Serum war bei Bestimmung im Winter im Vergleich zum Frühling sowie bei Patienten, die innerhalb eines Jahres vor Resektion des Magenkarzinomes eine Chemotherapie erhalten hatten, signifikant vermindert (Tab.39).

Magnesium hat als Bestandteil von mindestens 300 Enzymen Einfluß auf viele verschiedene Stoffwechselvorgänge. Die Bedeutung bei malignen Erkrankungen ist weitestgehend unbekannt. Anhand der bisher vorliegenden Ergebnisse ist von einem Einfluß des Magnesiums auf die Induktion der Apoptose sowie auf die Aufnahme von Zytostatika auszugehen [104, 127].

Die verminderte präoperative Serumkonzentration zusammen mit der verminderten Ausscheidung spricht für einen beginnenden Magnesiummangel. Postoperativ bleibt die Magnesiumkonzentration im Blut zunächst trotz stark erhöhter Ausscheidung konstant. Die Zunahme der Konzentration im Vollblut zwischen dem 5. und 11. postoperativen Tag sowie die postoperativ erhöhte Konzentration bei Patienten mit Komplikationen können durch einen gesteigerten Bedarf infolge erhöhtem Enzymumsatz bedingt sein. Eine gesteigerte Zufuhr über Infusionslösungen ist als Ursache dieser Beobachtungen eher unwahrscheinlich, da die Magnesiumkonzentration im Serum abfällt.

Die niedrigere Konzentration nach stattgehabter Chemotherapie kann durch die Zyto-

statika selbst als auch durch Begleitmedikamente wie bestimmte Antibiotika, durch eine verminderte Aufnahme als auch durch einen gesteigerten Verbrauch bei Zellzerstörung verursacht sein. Als mögliche ätiologische Faktoren der jahreszeitlichen Schwankungen sind vor allem regional verschiedene Nahrungsgewohnheiten anzusehen.

6 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung war die Analyse des Antioxidantienstatus bei Patienten mit Magenkarzinom im Raum Thüringen vor und nach operativer Intervention.

6.1 Präoperativer Antioxidantienstatus

Bei den untersuchten 59 Patienten mit Magenkarzinom waren einige der gemessenen Parameter des antioxidativen Systems im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant verändert.

Signifikant verminderte Werte wurden für Selen im Serum und Vollblut, Superoxiddismutase im Vollblut sowie Vitamin C, Zink, Eisen und Magnesium im Serum bestimmt.

Die Aktivität der Glutathionperoxidase sowie intraerythrozytäres Zink waren erhöht. Dies wird als Reaktion auf einen gesteigerten intrazellulären Bedarf gewertet.

Im Referenzbereich lagen Kupfer im Serum und Vollblut, Eisen, Glutathion und Magnesium im Vollblut sowie Calcium und TBARS im Serum. Eine gesteigerte Lipidperoxidation bei Tumorpatienten war in dieser Untersuchung somit nicht nachweisbar.

6.2 Postoperativer Verlauf

Die Konzentration der meisten in dieser Studie untersuchten Parameter veränderten sich postoperativ signifikant.

Einige dieser Veränderungen waren bis zum 11. postoperativen Tag nicht rückläufig. Innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden fielen Selen, Zink, Kupfer, Eisen im Serum und Vollblut sowie Glutathionperoxidase, Glutathion, Calcium, Vitamin C, Vitamin E als auch TBARS im Blut ab. Diese Parameter stiegen zwischen dem 2. und 5. Tag wieder an. Zwischen dem 2. und 5. postoperativen Tag trat eine Verminderung der Magnesiumkonzentration im Serum der Gruppe 1 auf.

Eine unmittelbar postoperative Zunahme war für die Konzentration des Kupfers bezogen auf 1g Protein sowie des Kupfer/Zink-Quotienten zu verzeichnen. Außerdem stieg die Magnesiumkonzentration im Vollblut in der postoperativen Phase an.

Keine signifikanten Veränderungen wurden für die Konzentration der SOD festgestellt.

Am 11. postoperativen Tag waren im Vergleich zum Referenzwert Selen und Eisen im

Serum und Vollblut, Glutathion und Superoxiddismutase im Vollblut sowie Calcium, Zink, Magnesium, Vitamin C und Vitamin E im Serum erniedrigt. Im Referenzbereich lag Kupfer in Serum und Vollblut und TBARS im Serum. Erhöht war die Aktivität der Glutathionperoxidase sowie intraerythrozytäres Zink und Magnesium.

Im Urin stieg postoperativ die Ausscheidung von Selen der Gruppe 2 sowie von Zink, Magnesium und Calcium beider Gruppen an. Nicht signifikant veränderte sich der Gehalt im Urin von Selen der Gruppe 1, Eisen der Gruppe 2 sowie von Kupfer und TBARS beider Gruppen. Eisen im Urin der Gruppe 1 fiel bis zum 11. postoperativen Tag signifikant ab.

Die aufgeführten Ergebnisse rechtfertigen weitere Untersuchungen zur Ursache der beschriebenen Veränderungen sowie zu den Auswirkungen möglicher Behandlungsformen wie einer Ernährungsumstellung oder einer Substitution auf den Antioxidantienstatus und den Verlauf der Tumorerkrankung.

6.3 Antioxidantien bei postoperativen Komplikationen

Präoperativ waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die im Verlauf Komplikationen entwickelten, und den Patienten ohne Komplikationen feststellbar.

Postoperativ zeigten sich signifikante Unterschiede.

Selen im Serum und die Glutathionperoxidase fielen in der Gruppe mit Komplikationen postoperativ signifikant stärker ab.

Am 5. postoperativen Tag waren Zink in Serum und Vollblut sowie Kupfer und Eisen im Vollblut signifikant niedriger bei jeweils gesteigerter Ausscheidung. Der Cu/Zn-Quotient war am 5. postoperativen Tag und Magnesium im Serum am 11. postoperativen Tag signifikant höher.

Im Urin war die postoperative Ausscheidung von Selen, TBARS und Zink signifikant gesteigert.

Es existieren Studien, die eine signifikant höhere Anastomoseninsuffizienz bei präoperativ erhöhtem Cu/Zn-Quotienten und eine erhöhte Komplikationsrate bei präoperativ vermindertem Ferritin gezeigt haben [50, 56].

Insbesondere vor diesem Hintergrund sind weitere Untersuchungen notwendig, um zu klären, ob die in dieser Untersuchung festgestellten Unterschiede infolge der auftretenden

Komplikationen und deren Therapien entstehen oder ob diese bereits vor Manifestation der Komplikationen nachweisbar sind.

6.4 Einflußfaktoren auf den Antioxidantienstatus

Einflußfaktoren wie Gewicht oder einige Begleiterkrankungen bewirken signifikante Unterschiede einiger Parameter des Antioxidantienstatus.

Bei Patienten mit einem BMI kleiner 22 waren Eisen im Serum und Vollblut sowie Zink im Vollblut signifikant vermindert. Adipoese Patienten hatten eine signifikant höhere Ausscheidung der TBARS im Urin sowie eine verminderte Konzentration von Vitamin E und Glutathion im Blut. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren SOD und Kupfer im Serum erhöht und bei Patienten mit Diabetes mellitus Selen im Serum vermindert. Raucher wiesen eine verminderte Selenkonzentration im Serum und Vollblut und eine verminderte Zink- und Magnesiumkonzentration im Serum auf. Innerhalb eines Jahres vor Operation des Magenkarzinomes vorausgegangene weitere Operationen führten zu verminderten Konzentrationen von Zink im Vollblut, Eisen im Serum und Calcium im Urin. Bei unmittelbar vorausgegangenen Chemotherapien waren Magnesium und Selen im Serum signifikant niedriger. Es wurden auch saisonale Unterschiede festgestellt.

6.5 Antioxidantien bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom konnten im Vergleich zu Patienten mit lokal begrenztem Erkrankungsstadium signifikante Unterschiede für einige der untersuchten Parameter des antioxidativen Systems gezeigt werden.

Selen, Vitamin C und Vitamin E im Serum sowie Glutathion im Vollblut waren signifikant niedriger.

Im Urin war die Ausscheidung von Eisen signifikant niedriger und die von Zink signifikant erhöht.

Als wahrscheinlichste Ursachen der nachgewiesenen Unterschiede bei fortgeschrittener Erkrankung werden ein gesteigerter Verbrauch sowie eine verminderte Aufnahme und Resorption angesehen. Da eine Entfernung des Tumors als Hauptursache der Veränderungen nicht erfolgt sowie in Kenntnis der Bedeutung dieser Parameter für immunologische Vorgänge

und Stoffwechselprozesse sind routinemäßige Analysen insbesondere von Selen, Vitamin C und E bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom empfehlenswert.

6.6 Weitere Ergebnisse

Es wurden signifikante Unterschiede der Konzentrationen von Selen in Serum und Vollblut sowie Eisen und Magnesium im Vollblut in Abhängigkeit vom Tumortyp nach Lauren festgestellt, deren Ursache und Bedeutung unklar ist.

Literatur

- [1] Akiba S, Neriishi K, Blot WJ, Kabuto M, Stevens RG, Kato H, Land CE (1991): *Serum ferritin and stomach cancer risk among a Japanese population*. Cancer 15;67(6):1707-12.
- [2] Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J, Freedman LS, Haapakoski J, Barrett MJ, Pietinen P, Malila N, Tala E, Liippo K, Salomaa ER, Tangrea JA, Teppo L, Askin FB, Taskinen E, Erozan Y, Greenwald P, Huttunen JK (1996): *Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance*. J Natl Cancer Inst 6:88(21), 1560-70.
- [3] Arivazhagan S, Kavitha K, Nagini S (1997): *Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in gastric cancer patients*. Cell Biochem Funct 15:1, 15:8.
- [4] Aston NS, Watt N, Morton IE, Tanner MS, Evans GS (2000): *Copper toxicity affects proliferation and viability of human hepatoma cells (HepG2 line)*. Hum Exp Toxicol 19(6):367-76.
- [5] Balansky RM, Blagoeva PM, Mircheva ZI, Stoitchev I, Chernozemsk I (1986): *The effect of antioxidants on MNNG-induced stomach carcinogenesis in rats*. Res Clin Oncol 112:3, 272-5.
- [6] Barch DH, Kuemmerle SC, Hollenberg PF, Iannaccone PM (1984): *Esophageal microsomal metabolism of N-nitrosomethylbenzylamine in the zinc-deficient rat*. Cancer Res 44:12 Pt 1, 5629-33.
- [7] Battisti C, Formichi P, Tripodi SA, Vindigni C, Roviello F, Federico A (2000): *Vitamin E serum levels and gastric cancer: results from a cohort of patients in Tuscany, Italy*. Cancer Lett 151:1, 15-8.
- [8] Baum MK, Shor Posner G, Campa A (2000): *Zinc status in human immunodeficiency virus infection*. J Nutr 130:5S Suppl, 141S-3S.
- [9] Beno I, Ondreicka R, Magalova T, Brtkova A, Grancicova E (1997): *Precancerous conditions and carcinomas of the stomach and colorectum-blood levels of selected micronutrients*. Bratisl Lek Listy 98:12,647-7.
- [10] Beno I, Klvanov J, Maglov T, Brtkov A (2000): *Blood levels of natural antioxidants in gastric and colorectal precancerous lesions and cancers in Slovakia*. Neoplasma 47(1): 37-40.
- [11] Biesalski HK Hrsg. *Vitamine: Physiologie, Pathophysiologie, Therapie*. Stuttgart, Thieme, 1997.
- [12] Bortz J, Lienert GA, Hrsg. *Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998.
- [13] Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, Sellers TA, Kushi LH, Steinmetz KA, Folsom AR (1993): *Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Womens Health Study*. Cancer Res 15;53(18):4230-7.
- [14] Botterweck AA, van den Brandt PA, Goldbohm RA (2000): *Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6.3 years of follow-up*. Cancer 15;88(4):737-48.

-
- [15] Brambila E, Munoz-Sanchez JL, Albores A, Waalkes M (1999): *Early effects of surgery on zinc and metallothionein levels in female rats*. Biol Trace Elem Res 70(2):173-82.
- [16] Bukin YV, Draudin Krylenko VA, Kuvshinov YP, Poddubniy BK; Shabanov MA (1997): *Decrease of ornithine decarboxylase activity in premalignant gastric mucosa and regression of small intestinal metaplasia in patients supplemented with high doses of vitamin E*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6(7):543-6.
- [17] Casado A, de la Torre R, Lopez Fernandez ME, Carrascosa D, Casado MC, Ramirez MV (1995): *Superoxide dismutase and catalase blood levels in patients with malignant diseases*. Cancer Lett 93:2, 187-92.
- [18] Cerutti PA (1985): *Prooxidant States And Tumor Promotion*. Science 227(4685)p375-81.
- [19] Choi MA, Kim BS, Yu R (1999): *Serum antioxidative vitamin levels and lipid peroxidation in gastric carcinoma patients*. Cancer Lett 136:1, 89-93.
- [20] Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Witherington R, Herlong JH, Janosko E, Carpenter D, Borosso C, Falk S, Rounder J (1998): *Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial*. Br J Urol, 81:5, 730-4.
- [21] Cox C, Teknos TN, Barrios M, Brewer GJ, Dick RD, Merajver SD (2001): *The role of copper suppression as an antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma*. Laryngoscope 111(4 Pt 1):696-701.
- [22] Davis CD, Feng Y (1999): *Dietary copper, manganese and iron affect the formation of aberrant crypts in colon of rats administered 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl*. J Nutr 129:5, 1060-7.
- [23] Dawczynski H, Winnefeld K, Tennigkeit E (1986): *Die quantitative Bestimmung des Selen im Serum und Vollblut mit dem Gerätesystem Atom-Absorptions-Spektralphotometer AAS3/Hg/Hydridsystem HS. Applikations-Information Optische Analysen-Meßgeräte 5/86*. Jena: VEB Carl Zeiss.
- [24] Diplock AT, Rice-Evans CA, Burdon RH (1994): *Is there a significant role for lipid peroxidation in the causation of malignancy and for antioxidants in cancer prevention?* Cancer Res 1;54(7 Suppl):1952s-1956s.
- [25] Doerr TD, Marks SC, Shamsa FH, Mathog RH, Prasad AS (1998): *Effects of zinc and nutritional status on clinical outcomes in head and neck cancer*. Nutrition 14(6):489-95.
- [26] Dörner K *Kupfer (Cu)* In:Thomas L Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.
- [27] Dörner K *Magnesium (Mg)* In:Thomas L Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.
- [28] Dörner K *Selen (Se)* In:Thomas L Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.

- [29] Dzieciuchowicz L, Checinski P, Krauss H (2002): *Heparin reduces oxidative stress in the post-operative period*. Med Sci Monit 8(9):CR657-60
- [30] Duris I, Hruby D, Pekarkova B, Huorka M, Cernakova E, Bezayova T, Ondrejka P (1996): *Calcium chemoprevention in colorectal cancer*. Hepatogastroenterology 43(7):152-4.
- [31] Eapen CE, Madesh M, Balasubramanian KA, Pulimood A, Mathan M, Ramakrishna BS (1998): *Mucosal mitochondrial function and antioxidant defences in patients with gastric carcinoma*. Scand J Gastroenterol 33:9, 975-81.
- [32] Easmon J, Purstinger G, Heinisch G, Roth T, Fiebig HH, Holzer W, Jager W, Jenny M, Hofmann J (2001): *Synthesis, cytotoxicity, and antitumor activity of copper(II) and iron(II) complexes of (4)N-azabicyclo[3.2.2]nonane thiosemicarbazones derived from acyl diazines*. J Med Chem 21;44(13):2164-71.
- [33] Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF (1992): *Inverse correlation between essential antioxidants in plasma and subsequent risk to develop cancer, ischemic heart disease and stroke respectively: 12-year follow-up of the Prospective Basel Study*. EXS 62:398-410.
- [34] Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Hansson LE, Ye W, Wolk A (2000): *Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden*. Int J Cancer 87(1):133-40.
- [35] Eroian OM, Rozanova NB (1991): *Changes in the concentration of microelements in different body media during anesthesia and surgery in patients with cancer of the stomach and esophagus*. Anesteziol Reanimatol (4):46-9.
- [36] Eskelson CD, Odeleye OE, Watson RR, Earnest DL, Mufti SI (1993): *Modulation of cancer growth by vitamin E and alcohol*. Alcohol 28(1):117-25.
- [37] (1992): *Plasma vitamin concentrations in patients with intestinal metaplasia and in controls. UK Subgroup of the ECP-EURONUT-IM Study Group*. Eur J Cancer Prev 1(2):177-86.
- [38] Federico A, Iodice P, Federico P, Del Rio A, Mellone MC, Catalano G, Federico P (2001): *Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract*. Eur J Clin Nutr 55(4):293-7.
- [39] Fernandez-Pol JA, Hamilton PD, Klos DJ (2001): *Essential viral and cellular zinc and iron containing metalloproteins as targets for novel antiviral and anticancer agents: implications for prevention and therapy of viral diseases and cancer*. Anticancer Res 21(2A):931-57.
- [40] Ferrigno D, Buccheri G, Camilla T (1991): *Serum copper and zinc content in non-small cell lung cancer: abnormalities and clinical correlates*. Monaldi Arch Chest Dis 54(3):204-8.
- [41] Fong LY, Cheung T, Ho YS (1988): *Effect of nutritional zinc-deficiency on 06-alkylguanine-DNA-methyl-transferase activities in rat tissues*. Cancer Lett 42:3,217-23.
- [42] Friedrich W *Handbuch der Vitamine* Urban/Schwarzenberg, München 1987.
- [43] Gergel D, Lederbaum AI (1997): *Interaction of nitric oxide with 2-thio-5-nitrobenzoic acid: Implications for the determination of free sulphydryl groups by Ellmans reagent*. Arch Biochem Biophys 347(2):282-8.

- [44] Gorodetsky R, Fuks Z, Sulkes A, Ginsburg H, Weshler Z (1995): *Correlation of erythrocyte and plasma levels of zinc, copper, and iron with evidence of metastatic spread in cancer patients.* Cancer 15;55(4):779-87.
- [45] Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW (1994): *A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group.* N Engl J Med 21;331(3):141-7.
- [46] Greiling H, Gressner A.M.: Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York 1989, 364-367.
- [47] Gromadzinska J, Wasowicz W, Andrijewski M, Skodowska M, Quispe OZ, Wokanin P, Oborski B, PuAnska A (1997): *Glutathione and glutathione metabolizing enzymes in tissues and blood of breast cancer patients.* Neoplasma 44:1, 45-51.
- [48] Hanck A, Weber P: *Vitamin C.* aus: Vitamine Physiologie, Pathophysiologie, Therapie, Herausg Biesalski HK, Schrezenmeir J, Weber P, Weiß HE, Thieme Verlag 1997.
- [49] Hansson LE, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, Adami HO (1994): *Nutrients and gastric cancer risk. A population-based case-control study in Sweden.* Int J Cancer 57(5): 638-44
- [50] Harju E (1988): *Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery.* JPEN J Parenter Enteral Nutr 12(3):282-5.
- [51] Harju E, Lindberg H (1985): *Lack of iron stores in patients with diseases of the gastrointestinal tract.* Surg Gynecol Obstet 161(4):362-6.
- [52] Hartwig A, Schlepegrell R (1995): *Induction of oxidative DNA damage by ferric iron in mammalian cells.* Carcinogenesis 16(12):3009-13.
- [53] Helson L, Verma M, Helson C: In: Meyskens FL, Prasad KN(Hrsg.): Modulation and mediation of cancer by vitamins. Karger, Basel 1983, S.258.
- [54] Herrinton LJ, Friedman GD, Baer D, Selby JV (1995): *Transferrin saturation and risk of cancer.* Am J Epidemiol 1;142(7):692-8.
- [55] Hiraoka K, Komiya S, Hamada T et al. (2001) *Osteosarcoma cell apoptosis induced by selenium.* J Orthop Res 19(5):809-14.
- [56] Hisaki T, Furumoto T, Nozaka K, Kono K, Odachi T, Mizumoto K, Nishimura O, Koga S (1988): *Serum Zinc and Copper Changes after Gastrectomy in Aged Patients with Gastric Cancer.* Jpn J Surg 18:158-163
- [57] Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Willett WC (1993): *A prospective study on the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer.* N Engl J Med 22;329(4):234-40.
- [58] Iftikhar S, Lietz H, Mobarhan S, Frommel TO (1996): *In vitro beta-carotene toxicity for human colon cancer cells.* Nutr Cancer 25(3):221-30.

- [59] Iguchi K, Hamatake M, Ishida R, Usami Y, Adachi T, Yamamoto H, Koshida K, Uchibayashi T, Hirano K (1998): *Induction of necrosis by zinc in prostate carcinoma cells and identification of proteins increased in association with this induction*. Eur J Biochem 1;253(3):766-70.
- [60] Iitaka M, Kakinuma S, Fujimaki S, Oosuga I, Fujita T, Yamanaka K, Wada S, Katayama (2001): *Induction of apoptosis and necrosis by zinc in human thyroid cancer cell lines*. J Endocrinol 169(2):417-24 S.
- [61] Ishii K, Usui S, Sugimura Y, Yamamoto H, Yoshikawa K, Hirano K (2001): *Inhibition of aminopeptidase N (AP-N) and urokinase-type plasminogen activator (uPA) by zinc suppresses the invasion activity in human urological cancer cells*. Biol Pharm Bull 24(3):226-30.
- [62] Ishii K, Usui S, Sugimura Y, Yoshida S, Hioki T, Tatematsu M, Yamamoto H, Hirano K (2001): *Aminopeptidase N regulated by zinc in human prostate participates in tumor cell invasion*. Int J Cancer 1;92(1):49-54.
- [63] Isozaki H, Nishino H, Sako S, Naomoto Y, Tanaka N (1999): *The relationship between levels of neutrophil-related factors and the degree of surgical stress*. Int Surg 84(2):105-10.
- [64] Izutani R, Asano S, Imano M, Kuroda D, Kato M, Ohyanagi H (1998): *Expression of manganese superoxide dismutase in esophageal and gastric cancers*. J Gastroenterol 33:6, 816-22.
- [65] Izutani R, Katoh M, Asano S, Ohyanagi H, Hirose K (1996): *Enhanced expression of manganese superoxide dismutase mRNA and increased TNFalpha mRNA expression by gastric mucosa in gastric cancer*. World J Surg 20:2, 228-33.
- [66] Jayadeep A, Raveendran P K, Kannan S, Nalinakumari KR, Mathew B, Krishnan N M, Menon VP (1997): *Serum levels of copper, zinc, iron and caeruloplasmin in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma*. J Exp Clin Cancer Res 16:3,295-300.
- [67] Janssen AM, Bosman CB, van Duijn W, Oostendorp-van de Ruit MM, Kubben FJ, Griffioen G, Lamers CB, van Krieken JH, van de Velde CJ, Verspaget HW (2000): *Superoxide dismutases in gastric and esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer*. Clin Cancer Res 6(8):3183-92.
- [68] Kabuto M, Imai H, Yonezawa C, Neriishi K, Akiba S, Kato H, Suzuki T, Land CE, Blot WJ (1994): *Prediagnostic serum selenium and zinc levels and subsequent risk of lung and stomach cancer in Japan*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 3:6, 465-9.
- [69] Kawaguchi T, Suzuki K, Matsuda Y, Nishiura T, Uda T, Ono M, Sekiya C, Ishikawa M, Iino S, Endo Y (1990): *Serum-manganese-superoxide dismutase: normal values and increased levels in patients with acute myocardial infarction and several malignant diseases determined by an enzyme-linked immunosorbent assay using a monoclonal antibody*. J Immunol Methods 127:2, 249-54.
- [70] Kawamura T, Ohisa Y, Abe Y, Ishimori A, Shineha R, Yokota K (1992): *Plasma lipid peroxides in the operation of esophageal cancer*. Rinsho Byori 40:8, 881-4.
- [71] Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N (2001): *Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study*. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet 3;357(9257):657-63.

- [72] Kishida T, Sato J, Fujimori S, Minami S et al. (1994) *Clinical significance of serum iron and ferritin in patients with colorectal cancer*. J Gastroenterol 29(1):19-23.
- [73] Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliovaara M, Hakulinen T (1994) *Body iron stores and risk of cancer*. Int J Cancer 1;56(3):379-82.
- [74] Koksoy C, Kavas GO, Akcil E, Kocaturk PA, Kara S, Ozarslan C (1997): *Trace elements and superoxide dismutase in benign and malignant breast disease*. Breast Cancer Res Treat 45(1):1-6.
- [75] Kolarii K, Rogulji A, Fuss V (1975) *Serum copper levels in patients with solid tumors*. Tumori 61:2, 173-7.
- [76] Krishnaswamy K, Prasad MP, Krishna TP, Pasricha S (1993): *A case control study of selenium in cancer*. Indian J Med Res 98:124-8.
- [77] Kruse-Jarres JD Zink in: Thomas L (Hrsg.) Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.
- [78] Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR (1996): *Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer*. The Iowa Womens Health Study. Am J Epidemiol 15;144(2):165-74.
- [79] La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, Decarli A, Franceschi S (1994): *Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 3:5, 393-8
- [80] Linder MC, Hazegh-Azam M (1996): *Copper biochemistry and molecular biology*. Am J Clin Nutr 63(5):797S-811S.
- [81] Liu XG (1991): *Serum and tissue copper, zinc and selenium levels in patients with gastric carcinoma*. Chung Hua Chung Liu Tsa Chih 13:2, 93-6.
- [82] Lobera A, Lakdja F, Robert J, Bonichon F, Moigne FL (1992): *Decrease in zinc serum concentrations after surgical intervention. A study of 87 cases*. Ann Biol Clin 50, 399-402.
- [83] Lu YP, Lou YR, Yen P, Newmark HL, Mirochnitchenko OI, Inouye M, Huang MT (1997): *Enhanced skin carcinogenesis in transgenic mice with high expression of glutathione peroxidase or both glutathione peroxidase and superoxide dismutase*. Cancer Res 57:8, 1468-74.
- [84] Lukasc GL, Zs-Nagy I, Steiber J, Gyori F, Balazs G (1996): *Relative intranuclear magnesium and phosphorus contents in normal and tumor cells of the human thyroid gland as revealed by energy-dispersive X-ray microanalysis*. Scanning Microsc 10(4):119-200.
- [85] Ma E, Jiang Z, Shu H (1994): *Simultaneous determination of serum copper and zinc levels in patients with cancer of the digestive tract by ion-exchange chromatography*. Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao 16(1):54-7.
- [86] Magalova T, Bella V, Brtkova A, Beno I, Kudlackova M, Volkovova K (1999): *Copper, zinc and superoxide dismutase in precancerous, benign diseases and gastric, colorectal and breast cancer*. Neoplasma 46:2, 100-4.

- [87] Malafa M, Margenthaler J, Webb B, Neitzel L, Christophersen M (2000): *Expression of manganese superoxide dismutase in esophageal and gastric cancers*. J Surg Res 88:2, 130-4.
- [88] Marinov B, Tsachev K, Doganov N, Dzherov L, Markova M, Atanasova B, Shtereva K, Dimitrov R (1998): *The zinc concentration of the blood serum in women with ovarian tumors*. Akush Ginekol (Sofia) 37(4):16-8.
- [89] Michaud DS, Spiegelmann D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E (2000): *Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men*. Am J Epidemiol 152(12):1145-53.
- [90] Martin-Lagos F, Navarro-Alarcon M, Terres-Martos C, Lopez G de la Serrana H, Lopez-Martinez MC (1997): *Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease*. Sci Total Environ 204:1,27-35.
- [91] Menon M, Maramba C, Malhotra RK, Seethalakshmi L (1998): *Effect of vitamin C on androgen independent prostate cancer cells (PC3 and Mat-y-Lu) in vitro: involvement of reactive oxygen species-effect on cell number, viability and DNA synthesis*. Cancer Biochem Biophys 16(1-2):17-30.
- [92] Meplan C, Richard MJ, Hainaut P (2000): *Metalloregulation of the tumor suppressor protein p53: zinc mediates the renaturation of p53 after exposure to metal chelators in vitro and in intact cells*. Oncogene 19(46):5227-36.
- [93] Mimata Y, Ujiie S, Himori T, Wakui A (1986): *Serum copper and the copper:zinc ratio in patients with gastric cancer*. Gan No Rinsho 32:12, 1533-9.
- [94] Ming X, Yin H, Zhu Z (1996): *Effect of dietary selenium and germanium on the precancerous lesion in rat glandular stomach induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine*. Chung Hua Wai Ko Tsa Chih 34:4,221-3.
- [95] Nemoto K, Kondo Y, Himeno S, Suzuki Y, Hara S, Akimoto M, Imura N (2000): *Modulation of telomerase activity by zinc in human prostatic and renal cancer*. Biochem Pharmacol 15;59(4):401-5.
- [96] Newberne PM (1985): *Dietary factors affecting biological responses to esophageal and colon chemical carcinogens*. ACS Symp Ser 277:163-76.
- [97] Newberne PM, Charnley G, Adams K, Cantor M, Roth D, Surpharkarn V, Fong L (1986): *Gastric and oesophageal carcinogenesis: models for the identification of risk and protective factors*. Food Chem Toxicol 24:10-11, 1111-9.
- [98] Nezu R, Takagi Y, Ito T, Matsuda H, Okada A (1999): *The importance of total parenteral nutrition-associated tissue zinc distribution in wound healing*. Surg Today 29(1):34-41.
- [99] Nomura A, Chyou PH, Stemmermann GN (1992): *Association of serum ferritin levels with the risk of stomach cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1(7):547-50.
- [100] Nyandieka HS, Wakhisi J (1993): *The impact of vitamins A,C,E and selenium compound on prevention of liver cancer in rats*. East Afr Med J 70(3):151-3.

- [101] Oberley TD, Zhong W, Szweda LI, Oberley LW (2000): *Localization of antioxidant enzymes and oxidative damage products in normal and malignant prostate epithelium*. Prostate 44:2, 144-55.
- [102] Ocke MC, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Jansen A, Nedeljkovic S, Nissinen A et al. (1995): *Average intake of antioxidant (pro)vitamins and subsequent cancer mortality in the 16 cohorts of the Seven Countries Study*. Int J Cancer 16;61(4):480-4.
- [103] Ozdemirler G, Pabuuoglu H, Bulut T, Bugra D, Uysal M, Toker G (1989): *The daily dietary selenium intake of West German adults*. Biol Trace Elem Res 20:1-2, 1-14.
- [104] Park SM, Han SB, Hong DH, Lee CW, Park SH, Jeon YI, Kim HM (2000): *Effect of extracellular cations on the chemotherapeutic efficacy of anticancer drugs*. Arch Pharm Res Korea 23(1):59-65.
- [105] Pasternak K, Pryszlak W (1999): *Magnesium in stomach cancer*. Magnes Res 12(2):139-43.
- [106] Poo JL, Romero RR, Robles JA, Montemayor AC, Isoard F, Estanes A, Uribe M (1997): *Diagnostic value of the copper/zinc ratio in digestive cancer: a case control study*. Arch Med Res 28:2,259-63.
- [107] Potaznik D, Groshen S, Miller D, Bagin R, Bhalla R, Schwartz M, de Sousa M (1987): *Association of serum iron, serum transferrin saturation and serum ferritin with survival in acute lymphocytic leukaemia*. Am J Ped Hemat 9, 350-355.
- [108] Powell SR (2000): *The antioxidant properties of zinc*. J Nutr 130:5S Suppl, 1447S-54S.
- [109] Prasad AS, Kaplan J, Beck FWJ, Penny HS, Shamsa FH, Salwen WA, Marks SC, Mathog RH (1997): *Trace elements in head and neck cancer patients: Zinc status and immunologic functions*. Otolaryngol Head Neck Surg, 116:6 Pt 1,624-9, Detroit.
- [110] Prasad KN, Edwards-Prasad J (1992): *Vitamin E and cancer prevention: recent advances and future potentials*. J Am Coll Nutr 11(5):487-500.
- [111] Psathakis D, Wedemeyer N, Oevermann E, Krug F, Siegers CP, Bruch HP (1998): *Blood selenium and glutathione peroxidase status in patients with colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 41:3,328-35.
- [112] Puscas I, Baican M, Coltut M, Puscas C, Domuta G (1999): *Erythrocyte superoxide dismutase activity in patients with digest cancer: adjuvant diagnosis test*. Cancer Lett 143:1, 95-8.
- [113] Redman C, Scott JA, Baines AT, Basye JL, Clark LC, Calley C, Roe D, Payne CM, Nelson MA (1998): *Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three selected human tumor cell lines*. Cancer Lett 125:1-2, 103-10.
- [114] Reizenstein P (1991): *Review. Iron, Free Radicals and Cancer*. Med Oncol Tumor Pharmacother 8(4):229-33.
- [115] *Das Magenkarzinom* aus: Röher H.D., Encke A:Visceralchirurgie. Urban und Schwarzenberg, 1997.

- [116] Ruff G (1991): *Präventiv-medizinische Bedeutung von Beta-Carotin und der antioxidativen Vitamine E und C*. VitaMinSpur 13-22.
- [117] Sakurada K, Furukawa T, Kato Y, Kayama T, Huang S, Horii A (2001): *RIZ, the retinoblastoma protein interacting zinc finger gene, is mutated in genetically unstable cancers of the pancreas, stomach, and colorectum*. Genes Chromosomes Cancer 30(2):207-11.
- [118] Satomi A, Murakami S, Hashimoto T, Ishida K, Matsuki M, Sonoda M (1995): *Significance of superoxide dismutase (SOD) in human colorectal cancer tissue: correlation with malignant intensity*. J Gastroenterol 30:2, 177-82.
- [119] K. Schmidt und W. Bayer (1998) *Selen. Aktueller Wissenschaftlicher Erkenntnisstand*. VitaMinSpur 3(Suppl.1):1-20
- [120] Schrauzer G N (1989): *Effect of simulated American, Bulgarian, and Japanese human diets and of selenium supplementation on the incidence of virally induced mammary tumors in female mice*. Biol Trace Elem Res 20(1-2):169-78.
- [121] Schrauzer G.N. *Selen: neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin*. Heidelberg: Barth, 1998.
- [122] Schröder W, Hölscher AH (2001): *Aktuelle Therapiestrategien beim Magenfrühkarzinom*. Onkologie 6, 610-622.
- [123] Sgambato A, Wolf FI, Faraglia B, Cittadini A (1999): *Magnesium depletion causes growth inhibition, reduced expression of P27Kip1 in normal but not in transformed mammary epithelial cells*. J Cell Physiol 180(2):245-54.
- [124] Shklar G, Schwartz J, Trickler D, Cheverie SR (1993): *The effectiveness of a mixture of beta-carotene, alpha-tocopherol, glutathione, and ascorbic acid for cancer prevention*. Nutr Cancer 20(2):145-51.
- [125] Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE (1992): *Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study*. Br J Cancer 66(4):673-9.
- [126] Singh J, Itahana Y, Parrinello S, Murata K, Desprez PY (2001): *Molecular cloning and characterization of a zinc finger protein involved in Id-1-stimulated mammary epithelial cell growth*. J Biol Chem 276(15):11852-8.
- [127] Sokolova IA, Cowan KH, Schneider E (1995): *Ca²⁺/Mg²⁺-dependent endonuclease activation is an early event in VP-16-induced apoptosis of human breast cancer MCF7 cells in vitro*. Biochem Biophys Acta 1266(2):135-42.
- [128] Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS (1994): *Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death*. Int J Cancer 56(3):364-9.
- [129] Taylor PR, Li B, Dawsey SM, Li JY, Yang CS, Guo W, Blot WJ (1994): *Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China*. Linxian Nutrition Intervention Trials Study Group. Cancer Res 54:7 Suppl, 2029s-2031s.

- [130] Tenaud I, Leroy S, Chebassier N, Dreno B (2000): *Zinc, copper and manganese enhanced keratinocyte migration through a functional modulation of keratinocyte integrins*. Exp Dermatol 9(6):407-16.
- [131] Thomas L *Oxidativer Stress*. in: Thomas L Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.
- [132] Thomas L (1998): *Calcium*. in: Thomas L Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.
- [133] Thomas L *Eisen (Fe)* In: Thomas L Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.
- [134] Thomas L *Gesamtprotein (Total Protein)* in: Thomas L Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl., Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998.
- [135] Toh Y, Kuninaka S, Oshiro T, Ikeda Y, Nakashima H, Baba H, Kohnoe S, Okamura T, Mori M, Sugimachi K (2000): *Overexpression of manganese superoxide dismutase mRNA may correlate with aggressiveness in gastric and colorectal adenocarcinomas*. Int J Oncol 17:1, 107-12.
- [136] Torun M, Yardim S, Gönnenc A, Sargin H, Menevse A, Simsek B (1995): *Serum Beta-carotene, vitamin E, vitamin C and malondialdehyde levels in several types of cancer*. J Clin Pharm Ther 20(5):259-63.
- [137] Tsubono Y, Tsugane S, Gey KF (1999): *Plasma antioxidant vitamins and carotenoids in five Japanese populations with varied mortality from gastric cancer*. Nutr Cancer 34(1):56-61.
- [138] Ujiie S, Itoh Y, Kikuchi H, Wakui A (1997): *Serum selenium contents in cancer patients*. Gan To Kagaku Ryoho 24:4, 401-5.
- [139] van Lieshout EM, Bedaf MM, Pieter M, Ekkel C, Nijhoff WA, Peters WH (1998): *Effects of dietary anticarcinogens on rat gastrointestinal glutathione S-transferase theta 1-1 levels*. Carcinogenesis 19(11):2055-7.
- [140] van Asperen IA, Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D (1995): *Body iron stores and mortality due to cancer and ischaemic heart disease: a 17-year follow-up study of elderly men and women*. Int J Epidemiol 24(4):665-70.
- [141] Wang CS (1989): *The determination of Cu and Zn levels in the serum and gastric juice of patients with gastric cancer*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 27:7, 401-3, 444.
- [142] Wang GQ, Dawsey SM, Li JY, Taylor PR, Li B, Blot WJ, Weinstein WM, Liu FS, Lewin KJ, Wang H et al. (1994): *Effects of vitamin/mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of esophagus and stomach: results from the General Population Trial in Linxian, China*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 3:2, 161-6.

- [143] Wang LS, Lin HY, Chang CJ et al. (1989): *Effects of en bloc esophagectomy on nutritional and immune status in patients with esophageal carcinoma*. J Surg Oncol 67:2, 90-8.
- [144] Wei LK (1991): *The clinical and laboratory studies of superoxide dismutase activity in the human whole blood with early gastric cancer*. Free Radic Res Commun 12-13 Pt 2:, 759-60.
- [145] Weinberg ED (1992): *Roles of Iron in Neoplasia. Promotion, Prevention, and Therapy*. Biol Trace Elem Vol.34 123-140.
- [146] Wilke H, Stahl M, Schmoll HJ, Meyer H.J. *Magenkarzinom*. Aus: Kompendium Internistische Onkologie Schmoll H.J., Höffken K, Possinger K Spriner-Verlag Berlin Heidelberg 1999.
- [147] Winnefeld K, Streck S, Treff E, Jütte H, Kroll E, Marx H (1999) *Referenzbereiche antioxidativ wirkender Parameter im Vollblut (Erythrozyten) einer Thüringer Region*. Med Klin 94:Suppl III:101-2.
- [148] Wu CW, Wei YY, Chi CW, Lui WY, Peng FK, Chung C (1996): *Tissue potassium, selenium, and iron levels associated with gastric cancer progression*. Dig Dis Sci 41:1, 119-25.
- [149] Yagi M, Tani T, Hashimoto T et al. (1996): *Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition*. Nutrition 12(1):40-3.
- [150] Yu B, Wang M, Li D (1996): *The relationship between selenium and immunity in large bowel cancer*. Chung Hua Wai Ko Tsa Chih 34(1):50-3.
- [151] Yu MW, Horng IS, Hsu KH et al. (1999): *Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection*. Am J Epidemiol 150(4):367-74.
- [152] Zachara BA, Marchaluk Wisniewska E, Maciag A, Peplinski J, Skolowski J, Lambrecht W (1997): *Decreased selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood and increase of these parameters in malignant tissue of lung cancer patients*. Lung 175:5,321-32.
- [153] Zavagno G, Nitti D, Marchet A, Moschin N, Belluco C, de Marchi F, Serafini F, Lise M (1987): *Significance of serum ferritin in patients with gastric and colorectal cancer*. Eur J Cancer Clin Oncol. 23(7):1077-8.
- [154] Zhai Q, Ji H, Zheng Z, Yu X, Sun L, Liu X (2000): *Copper induces apoptosis in BA/F3beta cells: Bax, reactive oxygen species, and NFkappaB are involved*. J Cell Physiol 184(2):161-70.
- [155] Zhang HJ, Yan T, Oberley TD, Oberley LW (1999): *Comparison of effects of two polymorphic variants of manganese superoxide dismutase on human breast MCF-7 cancer cell phenotype*. Cancer Res 59:24, 6276-83.
- [156] Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ, Kushi LH, Potter JD, Folsom AR (1995): *Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women*. Am J Epidemiol 1;142(9):955-60.

Internet

- [157] <http://www.rki.de/GBE/KREBS/BROSCHUERE2/BROSCHUERE2.HTM>

A Danksagung

An erster Stelle möchte ich den Patienten danken, die trotz großer psychischer und physischer Belastungen bereit waren, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. G. Adam und Herrn Professor Dr. rer.nat. K. Winnefeld für die Bereitstellung des Themas sowie für die große fachliche und emotionale Unterstützung, die weit über das Maß der Pflicht hinausging.

Für die wichtige technische Unterstützung bei der Entnahme der Blutproben und der Bestimmung der Parameter möchte ich den Ärzten und Schwestern der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie den Mitarbeiterinnen des Institutes für Klinische Chemie und Laboriumsdiagnostik der Friedrich-Schiller-Universität Jena, insbesondere Frau Kroll, Frau Treff, Frau Hein, Frau Gabler, Frau Schröder und Frau Kusch danken.

Vielen Dank an das Institut für Statistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die Beratung bei der Auswahl der statistischen Verfahren.

Meinen Eltern, Andreas Krause und Familie, Silke und Jörg Lindenau und Angelika Zapf danke ich für viele wertvolle Hinweise und Anregungen und für viel Aufmunterung in Zeiten des Stillstandes.

Diese Arbeit widme ich Franz-Josef Ficht, der auf das endgültige Gelingen der Promotion sowie auch auf mein Leben und mein Denken einen entscheidenden Einfluß hatte.

B Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katja Zulkowski
Geburtsdatum und -ort: 26.04.1974 in Leipzig
Nationalität: deutsch

Schul- und Berufsbildung

1980 - 1984 Deutsche Grundschule / Athen
1984 - 1990 Polytechnische Oberschule / Landkreis Lutherstadt Wittenberg
1990 - 1992 Abitur am Gymnasium am Reileck nach
Ausbildung am Institut zur Vorbereitung auf ein
Auslandsstudium der Martin-Luther-Universität Halle
09.1992 - 06.1999 Medizinstudium / Friedrich-Schiller-Universität Jena
09.07.1999 Erhalt der Erlaubnis für die
Tätigkeit als Ärztin im Praktikum

Berufliche Tätigkeit

07.99 - 01.2001 Ärztin im Praktikum an der
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Endokrinologie
Stoffwechselerkrankungen der FSU Jena
15.01.2001 Erhalt der Approbation als Ärztin
seit 15.01.2001 Assistenzärztin an der Klinik für
Hämatologie, Onkologie, Endokrinologie und
Stoffwechselerkrankungen der FSU Jena
1.01. - 31.01.2002 Hospitation an der Klinik für Naturheilkunde der FU Berlin
1.02. - 31.07.2002 Hospitation an den Prof.-Dr.-Köhler-Parkkliniken in Bad Elster
31.03.2003 Erhalt der Zusatzbezeichnung für Naturheilkunde

Poster und Veröffentlichungen

Zulkowski K, Kath R, Höffken K: Falldarstellung eines Patienten

mit atypisch metastasiertem Pankreaskarzinom mit Sekretion von Muzinen.

Jahrestagung der Thüringer Internisten, Gesellschaft für Innere Medizin

Thüringens e.V..Suhl, 26. 27.05.2001.

Zulkowski K, Kath R, Semrau R, Merkle KH, Höffken K:

Regression of brain metastases from breast carcinoma after chemotherapy

with bendamustine. J Cancer Res Clin Oncol 128/2 (Feb 2002) p.111-113.

Zulkowski K, Kath R., Liesenfeld S, Patt S, Hochstetter A,

Behrendt W, Höffken K: Zerebrale Metastasen bei kolorektalen Karzinomen.

Med Klin 2002;97:327-34.

Jena, 20. Mai 2004

Katja Zulkowski

C Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Professor Dr. med. G. Adam und Herr Professor Dr.rer.nat. K. Winnefeld, Ärzte und Schwestern der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Mitarbeiter des Institutes für Klinische Chemie und Laboriumsdiagnostik sowie des Institutes für Statistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena ,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit Inhalten der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 20. Mai 2004

Katja Zulkowski